

**VYSOKÁ ŠKOLA BÁŇSKÁ - TECHNICKÁ UNIVERZITA
OSTRAVA**

Hornicko-geologická fakulta

Institut environmentálního inženýrství

Ekotoxikologické účinky farmak na akvatické organismy a jejich okolí

bakalářská práce

Autor práce: Kateřina Štefániková

Vedoucí práce: doc. Mgr. Eva Pertile, Ph.D.

Ostrava 2015

VŠB – TECHNICAL UNIVERSITY OF OSTRAVA

Faculty of Mining and Geology

Institute of Environmental Engineering

Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Organisms and their Surroundings

The bachelor thesis

Author: Kateřina Štefániková

Supervisor: doc. Mgr. Eva Pertile, Ph.D.

Ostrava 2015

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Hornicko-geologická fakulta
Institut environmentálního inženýrství

Zadání bakalářské práce

Student: **Kateřina Štefáníková**
Studijní program: **B2102 Nerostné suroviny**
Studijní obor: **3904R005 Environmentální inženýrství**
Téma: **Ekotoxikologické účinky farmak na akvatické organismy a jejich okolí**
Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Organisms and their Surroundings

Zásady pro vypracování:

1. Úvod a cíl bakalářské práce
2. Farmaka v životním prostředí
3. Ekotoxikologické účinky farmak
4. Metody eliminace farmak a jejich účinnost
5. Závěr

Seznam doporučené odborné literatury:

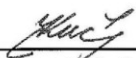
1. PATOČKA, Jiří, STRUNECKÁ, Anna: *Doba jedová 1*. Nakladatelství: TRITON, 2011. 296 s. ISBN: 978-80-7387-469-8.
2. SELLMANOVÁ, Sherill *Doba jedová 4*. Nakladatel: Triton 2014, 344 s., ISBN: 978-80-7387-745-3.
3. JÁNIŠOVÁ, Martina: *Hormonální látky ve vodách*. Lipka, Bmo 2013, 26 s.
4. HRUBÁ, D.: *Endokrinní disruptory*. Hygiena, 2009, roč. 54, č. 1. Dostupné z: <http://apps.szu.cz/svi/hygiena/archiv/full09/h2009-1-06-full.pdf>.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

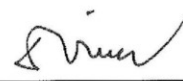
Vedoucí bakalářské práce: **doc. Mgr. Eva Pertile, Ph.D.**

Datum zadání: 31.10.2014

Datum odevzdání: 30.04.2015


doc. Dr. Ing. Radmila Kučerová
vedoucí institutu



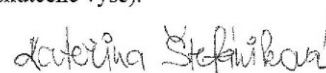

prof. Ing. Vojtech Dimer, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

- Celou bakalářskou práci včetně příloh, jsem vypracovala samostatně a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.
- Byla jsem seznámena s tím, že na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č.121/2000 Sb. - autorský zákon, zejména § 35 – využití díla v rámci občanských a náboženských obřadů, v rámci školních představení a využití díla školního a § 60 – školní dílo.
- Beru na vědomí, že Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava (dále jen VŠB-TUO) má právo nevýdělečně, ke své vnitřní potřebě, bakalářskou práci užít (§ 35 odst. 3).
- Souhlasím s tím, že jeden výtisk bakalářské práce bude uložen v Ústřední knihovně VŠB-TUO k prezenčnímu nahlédnutí a jeden výtisk bude uložen u vedoucího bakalářské práce. Souhlasím s tím, že údaje o bakalářské práci, obsažené v Záznamu o závěrečné práci, umístěném v příloze mé bakalářské práce, budou zveřejněny v informačním systému VŠB-TUO.
- Souhlasím s tím, že bakalářská práce je licencována pod Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported licencí. Pro zobrazení kopie této licence, je možno navštívit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>
- Bylo sjednáno, že s VŠB-TUO, v případě zájmu o komerční využití z její strany, uzavřu licenční smlouvu s oprávněním užít dílo v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona.
- Bylo sjednáno, že užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu komerčnímu využití mohu jen se souhlasem VŠB-TUO, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly VŠB-TUO na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše).

V Ostravě dne

30. 4. 2015


Kateřina Štefániková

Poděkování

Poděkování patří v první řadě paní vedoucí doc. Mgr. Evě Pertile, Ph.D., za vedení, odborné rady a tipy, které vedly k sepsání bakalářské práce. Samozřejmě děkuji také své rodině a přátelům za veškerou podporu.

Abstrakt

Farmaka jsou látky, které jsou si podobné z hlediska použití, nikoliv z hlediska vlastností. Bakalářská práce je zpracována formou rešerše a zaměřuje se na ekotoxikologické účinky farmak na akvatické organismy a jejich okolí. Věnuje se nejen účinkům farmak na akvatické a okolní prostředí, ale také metodám jejich eliminace z čistíren odpadních vod. Jelikož se ve vodě nachází ve velmi nízkých koncentracích, které jsou z hlediska účinků na lidský organismus zanedbatelné, lidé si neuvědomují, že mohou způsobovat problémy dalším organismům, především akvatickým a to je důvod, proč je tomuto tématu nutné věnovat pozornost.

Klíčová slova: API, hormonální antikoncepce, farmaka, čistírna odpadních vod, odpadní voda, xenobiotika, diklofenak, oxazepam

Abstract

Pharmaceuticals are substances which are similar in terms of use, not in terms of characteristics. The bachelor thesis is processed as a recherche and it is focused on ecotoxicological effects of pharmaceuticals on aquatic organisms and their environs. It is aimed not only on pharmaceutical impacts on aquatic and ambient environment, but also on methods of their sewage treatment plants elimination. Since it appears in water in low concentrations, which are, from the point of view of their impact on a human organisms, negligible, people are unaware of the fact that those could cause problems to another organisms, especially to the aquatic and this is the reason, why it is important to pay attention to this topic.

Keywords: API, hormonal contraception, pharmaceuticals, wastewater treatment, wastewater, xenobiotics, diclofenac, oxazepam

OBSAH

1	ÚVOD A CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	1
2	FARMAKA	3
2.1	Základní rozdělení farmak	5
2.2	API, mateřské sloučeniny, metabolity a transformační produkty	6
2.3	Vybrané druhy farmak a jejich specifikace	8
2.3.1	Analgetika	8
2.3.2	Anestetika	9
2.3.3	Hypnotika a sedativa	10
2.3.4	Chemoterapeutika	11
2.3.5	Psychofarmaka	12
2.3.6	Antibiotika	12
2.3.7	Endokrinní disruptory	14
3	EKOTOXIKOLOGICKÉ ÚČINKY FARMAK	17
3.1	Účinky xenohormonů a hormonálně aktivních farmak	23
3.2	Ekotoxikologické účinky antibiotik	27
3.3	Ekotoxikologické účinky ilegálních farmak	30
4	FARMAKA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	33
4.1	Povrchová voda	33
4.2	Podzemní voda	33
4.3	Pitná voda	34
4.4	Půda a sedimenty	35
5	METODY ELIMINACE FARMAK A JEJICH ÚČINNOST	36
5.1	Fotodegradace	38
5.2	Fytoremediace	39
5.3	Sorpce	40
5.4	Biodegradace	41
5.5	Chemická oxidace	43
5.6	Membránové procesy	44
5.7	Aktivní kal a aktivní uhlí	44
6	ZÁVĚR	46

1 ÚVOD A CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Průběh minulého století vedl k výrazným objevům, vedoucím k rozšíření oblastí výzkumu a vývoje farmak. V současné době existují analytické technologie, umožňující detekci a kvantifikaci i nepatrného množství a koncentrace farmaceutických látek ve vodě a to jak povrchové, podzemní, tak i pitné.

Farmaka jsou ve vodě přítomna od doby, kdy s nimi začali lidé experimentovat. Tyto experimenty, které byly častokrát nekontrolovatelné, vedly k velkému a rychlému nárůstu farmak v životním prostředí. Vzhledem k tomu, že se v dnešní době používají farmaka k téměř každému řešení onemocnění nebo nemoci, očekává se, že se výskyt v prostředí nezmění a ani nezmenší. Problémem je nedostatečná osvěta, přibližující lidem a společnostem problematiku farmak v životním prostředí. Jelikož není užívání farmak legislativně upravováno, nelze vyloučit, že bude mít jejich spotřeba vzrůstající trend.

Existuje spousta různých studií, zaměřující se na vliv, který za sebou farmaka v prostředí zanechávají. Nejčastěji se tyto vlivy dotýkají akvatických organismů, neboť cesta farmak a farmaceutických produktů do prostředí vede přes odpadní vodu. V čistírnách odpadních vod nejsou zavedeny dostatečně účinné technologie, které by eliminovaly při procesech čištění odpadní vody přítomnost farmak a ty se následně nedostávaly do dalších zdrojů vod.

I přesto, že je většina farmak navržena tak, aby působila jen na daný organismus, jsou ovlivněny i další organismy. Důvodem jsou těžce rozložitelné matrice a jejich transformační produkty, ze kterých se farmaka skládají. Vyloučené látky pak spolu v různorodé směsi odpadní vody navzájem reagují a mohou tak vytvářet kolikrát ještě nebezpečnější nebo toxičtější produkty, které následně ovlivňují chody v celém ekosystému.

Cílem bakalářské práce je tedy pojednat o farmakách, která se nejčastěji do životního, vodního prostředí dostávají a co v něm způsobují akvatickým organismům. Dále se seznámit s nejúčinnějšími metodami eliminace farmak z čistíren odpadní vody a zjistit, jak vybrané druhy farmak, a to antibiotika a endokrinní disruptory se zaměřením na hormonálně aktivní látky, ovlivňují akvatické organismy.

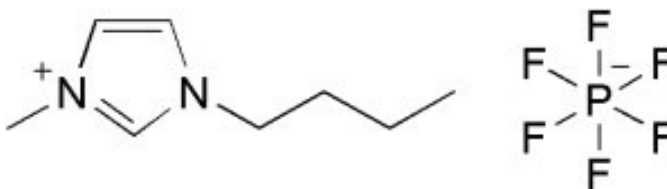
Proč a jakým způsobem se farmaka do životního prostředí dostávají, co v něm způsobují, jak ovlivňují akvatické organismy a jak je lze účinně eliminovat, rozebírá tato bakalářská práce.

2 FARMAKA

Farmaka jsou chemické látky, které se využívají především kvůli jejich větší, či menší biologické činnosti. Jsou často vylučovány v nezměněné formě a zasahují tak mnohdy významně do životního prostředí. Povědomí o přítomnosti léčiv v životním prostředí, ve spojení s některými důkazy o účincích, naznačuje, že by měla být zvážena předběžná řízená opatření, sloužící ke snížení uvolňování léčiv do životního prostředí. Produkty z farmaceutických odvětví jsou tak přítomny v každodenním životě všude kolem nás a nové inovativní sloučeniny, jež jsou vytvářeny každý den, ohrožují všechny organismy.

Po dlouhou dobu výroba chemických látek a farmak, jakožto i jejich používání a aplikace, způsobila významná znečištění životního prostředí a závažné zdravotní změny některých organismů. V průběhu druhé poloviny 20. století nastal pokrok týkající se zabránění znečišťování životního prostředí, jehož následkem se snížil dopad znečištění na zdraví jak lidí, tak zvířat. Nyní je správné a účinné nakládání a prevence emisí do ovzduší, vody a půdy, zavedeno ve vyspělých zemích a buduje se jejich další cesta skrze celý svět. V 90. letech bylo zjištěno, že množství odpadu, které bylo vyprodukováno pro syntézu 1 kg účinné farmaceutické sloučeniny, činilo 50 - 100 kg. [1]

Tento přehled spustil činnosti v rámci farmaceutického průmyslu ke snížení odpadu různými opatřeními jako rozvíjení nových způsobů syntéz, aby se vyhnulo intenzivnímu odpadu a používání různých a vhodnějších zelenějších rozpouštědel. Ta nahrazují rozpouštědla organická, mají nulovou, nebo minimální tenzi páry, tudíž se nevypařují a netěkají, jsou netoxické a nehořlavé. Jako zelené rozpouštědlo lze použít iontové kapaliny, například 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorofosfát (BMIM)PF₆, jehož strukturní vzorec je uveden na Obrázku 1. [1, 2]



Obrázek 1 Schéma 1-butyl-3-methylimidazolinu hexafluorofosfátu (zdroj: <http://www.fiers.be>)

Nicméně od konce minulého století vše nasvědčovalo tomu, že produkty samotných farmaceutických průmyslů, tedy i farmaka, představují nový typ environmentálního

znečištění a možného zdravotního rizika pro spotřebitele. Očekává se, že spotřeba farmak v budoucnu bude zvýšená nejen kvůli vyšší životní úrovni, ale také kvůli lidem, kteří žijí delší dobu a používají ve stáří více farmak. Přítomnost farmak v životním prostředí je široce přijímaný fakt.

Relativní míru produkce a používání farmak v příštích deseti až padesáti letech není snadné předpovědět, ale nárůst obsahu farmak v životním prostředí se očekává a to hned z několika důvodů. Třebaže počet starších lidí se zvyšuje a značně se užívají léky (a to i několik najednou). Kromě toho, se zvýšením životní úrovně a zvýšením cenové dostupnosti farmak jejich použití vzroste, zejména v rychle rostoucích ekonomikách. Tyto změny je potřeba brát v úvahu v rámci posuzování rizik farmak v životním prostředí. [1]

Vlivem lidské činnosti se dostává do koloběhu vody obrovská škála znečišťujících látek. Předpokládat, že produkce a používání farmak může zůstat přibližně konstantní, je zcela špatně. Farmaka mohou vstupovat do životního prostředí různými způsoby. Po požití farmak je část vyloučena beze změny, část se vyloučí ve formě konjugátů nebo metabolitů. Hlavní trasa humánních farmak vede při lidském užívání a vylučování přes odpadní vody a čistírny odpadních vod (ČOV). Prostřednictvím kanalizace končí vyloučená farmaka v ČOV, kde se odstraní část farmak a zbytek se uvolní do vodního prostředí. [3]

Některá farmaka mohou čistírny odpadních vod odstranit, s jinými si dokáží poradit vodní organismy. Některé se však ve vodě nedokážou ani z části, ani celé rozložit a dostávají se tak do těl nejen rostlin, ale i živočichů. Pokud farmaka, jejich metabolity anebo transformační produkty nejsou odstraněny při čištění odpadních vod, nebo nejsou sorbovány v půdě, mohou vstupovat do vodního prostředí a nakonec vstoupit i do zdrojů pitné vody. Rovnováha ekosystému a potravního řetězce tak může být silně narušena. V závislosti na potravním řetězci se mohou farmaka vrátit zpět k lidem. [4]

Farmaka splavována do životního prostředí prostřednictvím odpadní vody jsou skrytou příčinou globálního ohrožení volně žijících živočichů. Celosvětové užívání léků, jež jsou navrhovány tak, aby byly biologicky aktivní již při velmi nízkých koncentracích, roste rychle. Studie, věnující se farmaceutickým znečištěním na volně žijící živočichy, jsou však velmi vzácné. [1, 2, 5]. O účincích, které farmaka v akvatickém prostředí vyvolávají, pojednává kapitola č. 3 „Ekotoxikologické účinky farmak“.

2.1 Základní rozdělení farmak

Již od pradávna se člověk vybavuje obrannými prostředky, které využívá pro udržení dobré psychické i tělesné kondice. Někdy ovšem dojde k vyčerpání přirozených obranných sil a dochází k bolesti, zraněním a onemocněním. V tomto případě člověk musí hledat prostředek, který by vrátil vše do ideálního stavu. Přesně k tomuto účelu složí chemická léčiva a galenika. Galenika jsou léčiva, která se připravují většinou z přírodních materiálů a to jednoduchými, převážně fyzikálními postupy, jako mícháním, rozpuštěním či extrakcí. Chemická farmaka jsou látky, či směsi, které se podávají člověku či zvířeti k profylaxi, diagnóze léčbě či zmírnění chorob a v neposlední řadě také k ovlivnění některých fyziologických funkcí. Mezi chemická farmaka se řadí léčivé látky. Jde o látky syntetického, minerálního, živočišného či rostlinného původu, které mohou být chemicky jednotné či nejednotné (např. silice, oleje, tuky) a léčivé přípravky jsou látky vznikající úpravou léčivých látek do určité lékové formy (např. injekce, infuzní roztoky, tablety, tobolky, dražé apod.) Farmaka jsou léčivé látky a přípravky, které jsou přizpůsobené do formy, která se aplikuje nemocnému a po doznění interakce s organismem zaniká. [6, 7]

Dále kromě výše zmíněných chemických farmak existují tzv. **proléčiva**. Jsou to neúčinné látky, které se na účinné mění až různými metabolickými ději, odehrávající se v lidském organismu. Proléčiva se připravují, aby zmírnili nežádoucí účinky některých léčiv. Může to být malá stabilita, malá či naopak velká rozpustnost, nepříjemná chuť nebo zápach atd. Roku 1958 definoval Albert proléčivo jako chemickou látku, která má buď malý, nebo žádný farmakologický účinek a která musí projít biotransformací na terapeuticky aktivní metabolit. [6, 8]

Působení farmak se dělí do několika kategorií. Jsou to látky nahrazující chybějící chemické látky, jež plní v organismu přímé specifické funkce jako hormony, vitamíny a minerální látky; dále látky ovlivňující funkce buňky, například preparáty, jež zesilují či zeslabují aktivitu buněk, nebo blokování některých hormonů jako v případě aplikace antikoncepce. Farmaka usmrcující původce infekčních onemocnění – viry, bakterie, prvoky, houby. V současnosti se na onemocnění takového původu používají však látky, které neničí přímo mikroorganismy, ale jen blokují jejich množení. [9, 10]

2.2 API, mateřské sloučeniny, metabolity a transformační produkty

Obvykle se farmakum, jako je například prášek, pilulka anebo kapalina, skládá z jedné, nebo několika **aktivních farmaceutických látek API** (z anglického. Active Pharmaceutical Ingredients), pomocných látek a přísad, jako jsou anorganické soli nebo jiné organické chemické látky (např. cukry, parfěmy, pigmenty a barviva). Poslední jmenované látky jsou často méně významné pro životní prostředí. Některé medikamenty však mohou obsahovat chemické pomocné látky, které narušují endokrinní systém.

Z chemického hlediska zahrnují aktivní farmaceutické látky širokou škálu takzvaných malých molekul (s molekulovou hmotností, které jsou v rozsahu 200 až 500 g mol⁻¹) s odlišnými fyzikálně-chemickými a biologickými vlastnostmi. Dokonce i malá změna v API může mít významný dopad na životní prostředí. Proto je nutné, aby byla farmaka posouzena pro každý typ API odděleně, a to i ve vztahu k různým podmínkám daného prostředí, jako je například hodnota pH.

Některá farmaka obsahují molekuly biofarmaceutik (neboli bioléciv), které jsou lékařsky vyrobeny za použití biotechnologií. Příkladem jsou proteiny včetně protilátek, nukleové kyseliny a rekombinantní lidský inzulin. Jejich environmentální závažnost není zatím ještě jasná, neboť dosud nejsou v centru pozornosti výzkumu v oblasti životního prostředí a řízení rizik. Avšak výsledky naznačují, že některé z nich jsou metabolizovány v lidském těle a jsou biologicky rozložitelné při čištění odpadní vody. V životním prostředí byly nalezeny strukturně příbuzné sloučeniny biofarmaceutikum, jako jsou plasmidy.

Dále je známo, že bílkovinné struktury prionů (což je infekční prionová bílkovina, PrPSc) při čištění odpadní vody jsou velmi stabilní. Priony jsou z vody vyloučeny a to sorpcí na čistírenské kaly. Znalosti o významu biofarmaceutik v životním prostředí jsou ale zatím příliš malé, aby mohly být vyvozeny nějaké závěry. Biofarmaceutika se často používají ve spojení s klasickými malými molekulami, jako jsou například protinádorové látky.

Další klasifikace farmak se vztahuje na způsob působení (MOA z anglického Mode of Action). Jedná se o antimetabolity nebo alkylační činidla v rámci skupiny cytotoxických látek anebo antineoplastika. Podle klasifikace MOA se mohou chemické struktury molekul ve stejné skupině významně lišit a při jejich působení mohou způsobovat problémy v životním prostředí. Co se týče biologické aktivity sloučenin, obecně jsou

všechny zajímavé. Některé z nich jsou aktivní i ve velmi nízkých koncentracích a jsou předmětem zvláštního zájmu, navzdory jejich menšímu používání. Jedná se například o endokrinně aktivní léčiva, mezi které patří hormony, například ethinylestradiol, což je hlavní API antikoncepční pilulky. Další skupinou aktivních látek v životním prostředí jsou farmaka, která se používají v protinádorové léčbě, neboť některá z nich mohou samy způsobit rakovinu. Antibiotika jsou předmětem zvláštního zájmu kvůli schopnosti povzbuzovat resistenci bakterií vůči nepříznivým vlivům působení farmak.

Mnoho farmak prochází před vylučováním strukturálními změnami v orgánech lidí a zvířat, což má za následek vznik metabolitů. Tato změna je jen zřídka kompletní, tedy obvykle se určitý podíl mateřské sloučeniny API vylučuje spolu s metabolity. Například některá antibiotika jsou metabolizována až z 95 %, zatímco jiná pouze z 5 %. Ze studie množství použitých API vyplynulo, že 75 % z antibiotik, používaných v Německu, se vylučuje v nezměněné formě. To znamená, že API je i po vyloučení stále aktivní. [1, 11]

Kromě toho, některé metabolity, jako např. glukuronid, mohou být vrácena zpět do životního prostředí bez pomoci bakteriální aktivity v čistírnách odpadních vod. Po jejich vyloučení organismem a přivedení do životního prostředí prochází mateřské sloučeniny a jejich metabolity řadou strukturálních změn, biotickými a abiotickými procesy.

Farmaka však nemusí být zcela úplně transformována organismy (např. bakterie a houby v prostředí), ale i světlem a jinými abiotickými procesy.

Strukturální transformace může být také výsledkem technologických procesů, jako jsou čištění odpadní vody, oxidace, hydrolýza, fotolýza a podobně. Výsledné molekuly se nazývají **transformační produkty**. Strukturální změny mateřských sloučenin, jejich metabolitů a transformačních produktů vedou k vytváření nových chemických látek se zcela novými vlastnostmi. Aktivní farmaceutické látky používané v medicíně, stejně jako přísady a pomocné látky, mohou vstupovat do životního prostředí odlišnými cestami a to prostřednictvím několika různých plošných zdrojů. Mohou to být výrobní závody, čistírny odpadních vod nebo domovní odpady. [1]

Přítomnost API ve vodních systémech vedl v posledních letech k rychle se rozvíjející literatuře zkoumající výskyt, osud, efekty v životním prostředí, dále hodnocení rizik API a zpracovatelnosti těchto sloučenin. Ačkoliv se API dostalo do pozornosti jako rozvíjející se polutanty a kontaminanty v životním prostředí, je důležité si uvědomit, že tradiční přístupy

k pochopení a předpovídání expozice a účinků jiných environmentálních organických znečišťujících tříd nemusí být vhodné pro posuzování API. Vzhledem k tomu, že jsou API často považovány za kombinované třídy kontaminantů životního prostředí, zahrnují různorodé skupiny chemických látek s fyzikálně - chemickými vlastnostmi. [12]

Aktivní farmaceutické ingredience jsou chemické látky, které budou použity v konečné farmakové formě. Jakékoliv farmakum se skládá ze dvou částí nebo aspektů. Prvním z nich je API, což je ústřední aktivní složka. Druhý je znám jako excipient, čili pomocná látka. Jedná se o látky, které se nachází uvnitř farmak nebo tablet. V případě, že je ve formě sirupu, pak bude pomocná látka kapalina, která byla použita. Pomocné látky jsou neaktivní či inertní látky přítomné ve farmaku, zatímco aktivní farmaceutické substance jsou chemicky aktivní látky, které jsou důležité pro dosažení požadovaného účinku v organismu. Ne všechny API jsou známy, a proto vyžadují další látky, které mohou účinkovat ve spojení s API k dosažení požadovaného farmaceutického účinku. [13]

Jako příklad aktivní farmaceutické ingredience lze uvést acetaminofen, který je obsažen ve farmacích sloužících pro úlevu od bolesti. Aktivní složka v biologickém farmaku se nazývá průběžné hromadění meziproductů (z anglického Bulk Process Intermediate, BPI). Příkladem BPI je inzulin obsažený v inzulinovém peru kazety, jež používají diabetici. [14]

2.3 Vybrané druhy farmak a jejich specifikace

Pro svou bakalářskou práci jsem si vybrala pár druhů farmak, se kterými se lze běžně v životě i v životním prostředí setkat a lze je nalézt i různě koncentrované ve vodě.

2.3.1 Analgetika

Analgetika jsou skupinou léků, které slouží ke zmírnění bolesti. Existuje několik skupin těchto farmak, např. analgetika/antipyretika, což jsou farmaka s nejslabším účinkem, dostačující ale pro řešení běžných bolestí. Hlavními zástupci je metamizol, paracetamol, propyfenazon. Kromě jejich analgetického a antipyretického účinku mají také slabý protizánětlivý účinek. Analgetika se nejčastěji používají při zmírnění běžných bolestí, které doprovázejí onemocnění, spolehlivě zabírají na bolesti hlavy a to aniž by docházelo k anestezii. Tyto látky se řadí k inhibitorům eikosanoidů. [15, 16]

Mezi skupinu těchto látek patří např. Acylpyrin či Aspirin. Jejich podstatu tvoří kyselina acetylsalicylová. Působí protizánětlivě a snižují horečku. Analgetické účinky kyseliny acetylsalicylové souvisí s potlačováním syntézy prostaglandinů, které za určitých okolností mají schopnost vyvolávat pocit bolesti. Doporučuje se taky používat kyselinu acetylsalicylovou jako prevenci proti opakování mozkových příhod. [17]

Podobné vlastnosti jako kyselina acetylsalicylová má paracetamol. Ten nemá však skoro žádné protizánětlivé účinky. Nicméně při studiu chronických efektů na hemocytech mlže slávičky mnohotvaré (*Dreissena polymorpha*) se prokázalo, že i ty nejnižší koncentrace paracetamolu, které byly použity v testech (hodnota 60 $\mu\text{g l}^{-1}$) měl vliv na funkci buněk. Paracetamol může mít také chronické účinky na vodní organismy v takových koncentracích, které jsou běžně stanoveny u povrchové vody. Napříc tomu, že nezůstává dlouho v prostředí, je jeho vstup do vodního prostředí neustálý a to především v blízkosti vyústění ČOV. [18]

Existují také analgetika, která jsou morfinového typu, například morfin. Získávají se z opia, což je šťáva nezralých makovic. Morfin se požívá pro utišení velmi silných bolestí. Po podání se nemocnému dostaví úleva a pocit euforie. Na tento stav si organismus velmi rychle zvykne a vzniká silná závislost, a proto se v průběhu onemocnění musí dávky morfia zvyšovat.

Diacetylderivátem morfinu je heroin, což je velmi návyková droga. Kvůli rychlému, úplnému rozpadu osobnosti a návykovosti se v medicíně nepoužívá.

Silně narkotický účinek má kodein. Vzniká substitucí fenolického vodíku methylem. Kodein je schopný tlumit kašel, proto se používá jako antitusikum. [15, 17]

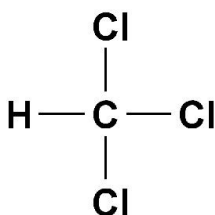
2.3.2 Anestetika

Anestetika jsou látky, které tlumí činnosti nervového systému. Lze je rozdělit na celková a lokální. Mechanismus anestetik spočívá ve zvýšení prahu dráždivosti, při kterém následně vznikají v buňkách výboje, které snižují neuronovou aktivitu. Anestetika působí na všechny buňky, ale buňky centrální nervové soustavy (CNS) musí reagovat dříve, než ostatní buňky. Při účinku anestetik dochází k útlumu center, ale nesmí nikdy dojít k útlumu centra kardiovaskulárního a dýchacího. [18]

Celková anestetika jsou používána k řízení ztrátě vědomí. Při narkóze se přestane vnímat bolest a potlačuje se pohybová aktivita. Podle způsobu inhalace se dělí

na intravenosní, jejichž účinek nastupuje rychle, ale zároveň rychle taky mizí. Používají se k vyvolání narkózy, která se dále podle potřeby udržuje inhalačně.

Mezi anestetika patří také barbiturátové deriváty aplikované ve formě sodné soli ve vodním roztoku, například thiopental; anebo inhalačně. Jako první inhalační anestetikum byl použit N₂O (rajský plyn), chloroform a diethylether. Chloroform (Obrázek 2) se již nepoužívá kvůli jeho nežádoucím účinkům na lidský organismus, poněvadž způsobuje silnou srdeční arytmií. Nověji používanou látku je halothan, který se vyrábí se pod názvem Narcotan. [19, 20]



Obrázek 2 Strukturní vzorec chloroformu (zdroj: <http://cornellbiochem.wikispaces.com>)

Lokální anestetika se používají pouze pro místní (lokální) znecitlivění při menších chirurgických zákrocích, při kterých není potřebná celková anestezie. Základ lokálních anestetik tvoří kokain. K typickým zástupcům lokálních anestetik patří estery *p*-aminobenzoové kyseliny. Například Prokain, což je diethylaminoethylester *p*-aminobenzoové kyseliny. Aplikuje se injekčně, jako hydrochlorid ve vodném roztoku, pod názvem Novokain nebo mast Mesocain. Lokální anestetika přechodně blokují vznik a následné vedení vzruchu ve vzrušivých tkáních (svalová, nervová) a má účinek na míšní či periferní nervy.[19, 21]

Do skupiny lokálních anestetik patří také kokain, což je alkaloid kokových keřů, konkrétně listů. Jedná se o návykovou drogu, jejíž zneužívání vede k velice těžkým duševním poruchám a v některých případech vede až ke smrti. I když je k používání v dnešní medicíně zakázán, byl dříve používán v zubním lékařství. [19]

2.3.3 Hypnotika a sedativa

Hypnotika a sedativa jsou léčiva, která se používají ke zklidnění a k terapii při poruchách spánku a nespavosti. Určena jsou pouze ke krátkodobému zvládnutí těchto

problémů. Rozdíl mezi hypnotikem a sedativem je v závislosti účinku na dávce. Sedativní účinek je uklidňující či zklidňující; zatímco hypnotický je nutkavý a navozuje spánek. [22]

Sedativa jsou dostupná v několika variantách. Nejjednoduššími léčivy jsou ta, která nepotřebují k vydání lékařský předpis. Takovým způsobem se adjustují „pilulky na spaní“, které obsahují kombinace s látkami rostlinného původu. Mohou to být extrakty chmele otáčivého (*Humulus lupulus*), třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), kombinované s výtažky lilkovitých druhů (*Solanaceae*).

Sedativní antihistaminika jsou významná především pro svůj účinek. Ten je antihistaminový a anticholinergní. Používají se difenhydramin a hydroxyzin. Po použití hydroxyzinu nastupuje účinek většinou za 15 až 30 min, zatímco po difenhydraminu za hodinu a někdy i déle. Jejich nevýhoda tkví v postupné toleranci a denní ospalosti. Jestliže se dávka zvyšuje, většinou se podporují nežádoucí, nikoliv sedativní účinky. [23]

Nejdéle známou skupinou hypnotik jsou **barbituráty**, což jsou deriváty kyseliny barbiturové. Jedná se o látky, které se řadí mezi návykové. Po určité době používání bez nich jedinec nemůže usnout. Požívání alkoholu účinek barbiturátů zesiluje. K sedativům se řadí thalidomid, který se dříve používal pod názvem Kontergan, jako sedativum při těhotenském potížení. Bohužel u něj byl prokázán teratogenní účinek, který vyvolával znetvoření plodů. Tato zkušenost byla důvodem, proč se zavedly striktní požadavky na provádění testů teratogenity pro všechna nová farmaka. [17]

2.3.4 Chemoterapeutika

Chemoterapeutika jsou velmi rozsáhlou skupinou farmak, která se dělí do dalších podskupin obvykle podle určité choroby či typu mikroorganismů, proti kterým je možno tyto látky nasadit. Jsou velmi účinné proti zdrojům infekce (bakteriím, plísním, prvokům a houbám), usmrcují je anebo zastavují jejich další množení, aniž by svými vedlejšími účinky způsobovaly tělu nemocného vážnou újmu na zdraví. U chemoterapeutik se stanovuje tzv. **terapeutický index**, což je poměr mezi **LD₅₀/ED₅₀**. LD₅₀ je dávka, vedoucí ke smrti 50 % jedinců. ED₅₀ je středně účinná dávka, vedoucí k 50 % účinku z nejvíce možného maxima. Čím vyšší terapeutický index bude, tím je účinnost látky bezpečnější. [23, 24]

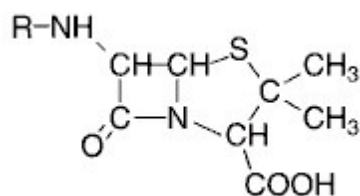
2.3.5 Psychofarmaka

Psychofarmaka ovlivňují psychické funkce u nemocného. Nejznámější podskupinu psychofarmak tvoří **antidepresiva**.

Antidepresiva jsou v rozvinutějších státech jedněmi z nejčastěji předepisovaných farmak. I když existuje několik různých typů, které mají specifické mechanismy účinku, jednu věc mají společnou, a to, že různými způsoby mění rovnováhu neurotransmiterů centrálního nervového systému. Jejich účinek spočívá v tlumení pocitu strachu či úzkosti (z tohoto důvodu se často používají při léčbě deprese), úzkostných poruch (např. při obsedantně-kompulzivní poruše) či maniodepresivní psychóze. V současné době existuje na českém trhu kolem čtyřiceti druhů antidepresiv. [25, 26]

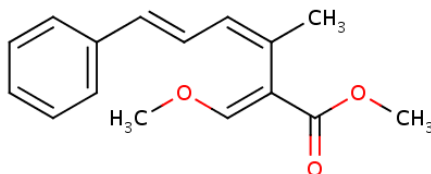
2.3.6 Antibiotika

Antibiotika (ATB) jsou původně přírodní produkty mikroorganismů. V současnosti jde o syntetické, či polosyntetické látky, které působí proti mikroorganismům. Známo je zhruba deset tisíc druhů antibiotik a jim podobných látek, které jsou získány z mikroorganismů, živočichů nebo rostlin. Z nich je dále odvozeno více, než sto tisíc syntetických a polosyntetických látek, které byly získány pomocí organické syntézy. Nejvíce se vyrábí peniciliny (Obrázek 3), tetracyklin, cefalosporin, erytromycin a jejich deriváty.



Obrázek 3 Strukturní vzorec penicilinů (zdroj: <http://leccos.com/>)

V České republice bylo objeveno jediné antibiotikum – mucidin (Obrázek 4). [27]



Obrázek 4 Strukturní vzorec mucidinu (zdroj: <http://www.ebi.ac.uk/>)

Antibiotika usmrcují bakterie buď přímo, anebo zastavují jejich množení a další růst. Nejsou odolná vůči virům, jen několik z nich dokáže působit proti prvokům či houbám. Zvládnutí infekce je vždy otázkou odolnosti organismu a jeho imunitního systému. Rozlišují se antibiotika s úzkým a širokým spektrem a to podle spektra organismů, které antibiotika ovlivňují. V současné době je známo na trhu kolem šesti tisíc druhů antibiotik, ale pouze sedmdesát z nich našlo uplatnění při lidském používání. Ostatní druhy se nepoužívají kvůli toxicitě nebo výrazným nežádoucím účinkům. [27, 28]

Při léčbách infekčních onemocnění je pro vhodný výběr antibiotik vždy rozhodující citlivost vůči mikroorganismu, celkový fyzický stav nemocného a poměr mezi léčebnými a nežádoucími účinky antibiotik. Antibiotika, která se v dnešní době běžně používají, jsou látky relativně bezpečné. Pouze při jejich nedodržení základních pravidel při používání může dojít ke ztrátě citlivosti na antibiotika.

Antibiotika nejsou používána v různých částech země pouze jako léčebný prostředek, nýbrž jako preventivní, či dokonce růstový prostředek v zemědělské, živočišné i rostlinné výrobě. Přidávají se ve velkochovech dobytku, drůbeže, ryb, ale dokonce i ve velkochovech včel jako podpurný růstový prostředek.

Vzhledem k jejich opakovanému vstupu do prostředí mohou vyvolat selekční tlak na mikroflóru daného prostředí a podporují tak výskyt antibioticky rezistentních organismů. Není-li látka odstraněna, například při čištění odpadních vod nebo při biologické odbouratelnosti, může nepříznivě ovlivnit nejen vodní, ale i suchozemské organismy. Tak by se mohly dostat opět mezi lidi pomocí pitné vody. [27]

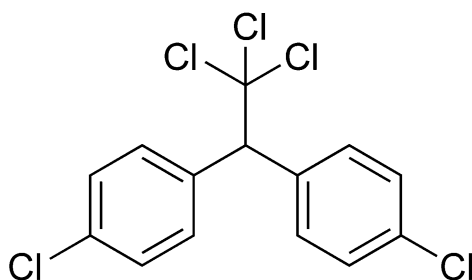
Antibiotika mohou vstupovat do vodního prostředí také hnojením. Bohužel se zatím nemůže odhadovat potencionální riziko pro organismy, neboť informace o koncentračních hodnotách antibiotik a rezistenci bakterií v prostředí jsou velmi omezené. [29]

Exkretované metabolity antibiotik se do životního prostředí dostávají převážně prostřednictvím člověka. Metabolity se dostávají nejprve do splašků a poté do vod. Spousta nevyužitých léčiv tak končí ve vodních sedimentech. Zde se degradují, a v tom horším případě se vrací pomalu zpět do povrchové vody. Některé z exkretovaných metabolitů se mohou transformovat zpět do původního aktivního léčiva (glukuronidy z chloramfenikolu se přeměňují zpět na chloramfenikol a sulfamethazin). [30]

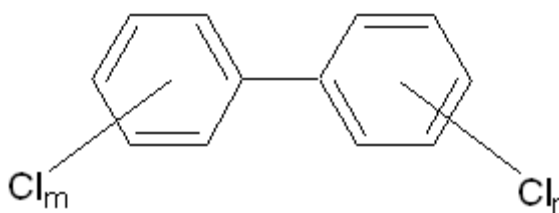
2.3.7 Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory (EDCs) jsou látky exogenního původu. Podle Mezinárodního programu o chemické bezpečnosti (IPCS) jsou endokrinní disruptory definovány jako látky či směsi látek, které mění funkci endokrinního systému, což má za následek nežádoucí účinky na zdraví daného organismu, v některých případech i na jeho potomstvo. Jsou člověkem vyrobeny uměle a nikdy neměly primárně sloužit jako hormony. Dostaly se do životního prostředí (do vzduchu, vody a potravin), a z nich pak do lidského organismu, kde začaly s přirozenými hormony organismu interferovat. Mohou způsobovat interakci látek s endokrinním systémem organismu. Interakce se odehrává v syntéze, sekreci, transportu a následné eliminaci daného hormonu. [31, 32]

Zahrnují velmi širokou škálu látek a velmi pravděpodobně s nimi přišel do kontaktu každý. Spousta chemikálií, které jsou produkovány cíleně chemickým průmyslem, se řadí do EDCs. Jsou to například pesticidy, dichlordifenyltrichlorethan známý jako DDT (Obrázek 5), polychlorované bifenoly (Obrázek 6), bisfenol A, dioxiny a dioxinům podobné endokrinní disruptory (PCDD a PCDF), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), ftaláty, alkylfenoly a další. [33]



Obrázek 5 Strukturní vzorec DDT (zdroj: <http://f.ptcdn.info/>)



Obrázek 6 Obecný strukturní vzorec PCB (zdroj: <http://web.natur.cuni.cz/>)

Teorie EDCs pomáhá řešit problematiku případného karcinogenního účinku u běžně se vyskytujících polycyklických halogenovaných uhlovodíků (jedná se především o PCB, PCDD a PCDF a DDT) u nichž chybí důkazy o mutagenní aktivitě [34].

Pod EDCs se však sdružují i přírodní a syntetické hormony, přírodní součásti rostlin, ale i odpady a další, průmyslově využívané látky. Mnohé z těchto látek jsou persistentní, jiné však velmi rychle propadají rozkladu. Z toho důvodu mohou působit nejen po omezenou dobu, ale i v kritickém období vývoje.

Endokrinní disrupce není stav, při kterém dochází ke konečnému projevu toxického poškození účinky chemických látek. Jde o funkční změny, které vedou k poškození. Endokrinní disruptory působí mnoha mechanismy v různých orgánech. Pozornost je věnována mechanismům vazeb na receptory, avšak sledují se i další způsoby, jako syntéza, transport, metabolismus hormonů. V současné době jsou tyto mechanismy nepříliš známy. Nelze zatím rozhodnout mezi přímým a nepřímým vlivem či primární a sekundárním efektem expozice. Velice obtížné je rovněž přiblížení výsledků pomocí metod *in vivo* a *in vitro*. Metoda *in vitro* (z latinského ve skle) se odkazuje na techniku provedené daného postupu v kontrolovaném prostředí mimo živý organismus. Mnoho experimentů je provádělo mimo organismy, nebo buňky. Oproti tomu metoda *in vivo*, což znamená uvnitř živý, se vztahuje k experimentování s použitím celku živého organismu

jako protiklad k částečně, či zcela mrtvému organismu. Studie na zvířatech a klinické studie jsou dvě formy výzkumu *in vivo*. Testování *in vivo* se často používá v průběhu *in vitro*, protože je vhodnější pro pozorování celkového dopadu experimentu na živé objekty. V současné době však byly již některé poznatky již zveřejněny. Především je známo, že:

- Vystavení se stejné dávce chemické látky, ale v různých životních etapách nebo ročních obdobích, může vyvolat různé projevy poškození.
- Expozice endokrinním disruptorům v době vyvíjení endokrinního systému může vést až k trvalým změnám funkce, nebo citlivosti k inhibičním a stimulačním signálům.
- V dospělosti může být expozice kompenzována homeostatickými mechanismy a v některých případech se nemusí změny či účinky vůbec projevit.
- Účinek expozice se může projevit v jiném endokrinním systému, než se původně očekávalo a předpokládalo.

Probíhající epidemiologický výzkum v oblasti endokrinních výsledků, prokázal, že škodlivý účinek chemických látek v životním prostředí byl prokázán u některých divoce žijících zvířat. Je známa celá řada účinků endokrinních disruptorů na molekulární úrovni. Avšak doposud není možné definovat vztahy mezi danými molekulárními změnami a možným poškozením zdraví. Nejvíce rozporuplné výsledky existují při hodnocení vztahů dávka versus účinek, neboť endokrinní disruptory často působí mimikrujícím nebo protichůdným účinkem na fyziologicky vyskytující se hormony. O vystavení nízkým expozicím, kterým bývají vystaveni lidé, nejsou téměř žádné znalosti. Kritickým významem je načasování doby expozice, která probíhá v průběhu života. [32, 35]

Účinky endokrinních disruptorů na faunu se pohybují ve velmi široké škále příznaků. A to od velmi malých odchylek fyziologických projevů sexuálního chování až po trvalou změnu sexuální rozlišnosti. Nejvíce poznatků je známo u vodních dravců, jež jsou na vrcholu potravních řetězců vodních ekosystémů. Účinky však byly sledovány také u suchozemských zvířat. Dosavadní poznatky jsou především v oblasti epidemiologických souvislostí. Pro vysvětlení všech mechanismů a účinků zatím nejsou k dispozici potřebné podklady. Avšak přiblížení poznatků na expozici člověka je možná a měla by jim být věnována velká pozornost. [10, 32, 33]

3 EKOTOXIKOLOGICKÉ ÚČINKY FARMAK

Věda, zabývající se studií osudu chemických látek v životním prostředí, se nazývá chemie životního prostředí. Věda, která se však zaměřuje na přímé účinky látek na ekosystémy, se nazývá ekotoxikologie. [36]

Komplexní ekotoxikologické studie jsou k dispozici pouze pro několik látek. Důvodem je nejen obrovské množství látek, ale také skutečnost, že smysluplné výsledky mohou být odvozeny pouze dlouhodobými studiemi. Údaje, které by umožňovaly řádné posouzení rizika pro metabolity a transformační produkty, víceméně chybí. Krom toho, doposud byla rizika posuzována pro jednotlivé látky, nikoli pro směsi. Některé API jsou CMR látky. CMR látky jsou takové, které jsou mutagenní, karcinogenní a toxické pro reprodukci. Není ovšem jasné, jak by měly být takové sloučeniny zpracovávány v rámci procesu posuzování rizik. [1]

Dostane-li organismus injekci či tabletu, tělo si vezme látky, které potřebuje a zbytek či přebytek léčivé složky tělo ledvinami nebo játry vyloučí. Použije-li se mast, vodou bude následně spláchnuta a putuje s komunálními odpadními vodami do čistíren odpadních vod. Rezidua farmak v moči se spláchnou a projdou přes čistírny odpadních vod, kde jsou následně vypuštěny do životního, nejčastěji vodního prostředí.

V dnešní době zásadně stoupá význam specifických polutantů. Jedná se především o látky, které lze chemicky určit jako chemická individua anebo jako jejich úzké skupiny. Podstatné ovšem je, že se do oběhu uvádí stále nové látky, které byly dříve nepoužívané, nebo neznámé. Rozvíjí se nová analytika, hromadí se informace o transportu a účinků různých látek ve vodním prostředí, roste informovanost občanů a zájem o osud životního prostředí. [37]

Největšími znečišťovateli vodních zdrojů farmaky a látek péče osobní hygieny (**PPCP** z anglického Pharmaceutical and Personal Care Products) však nejsou výrobci farmak, nýbrž jejich spotřebitelé. Jejich výrobu lze kontrolovat, neboť existuje celá řada mechanismů, jak vypouštění znečišťujících látek z výroby regulovat, nebo zcela eliminovat. Ale spotřebu PPCP kontrolovat ani omezovat nelze. Z toho vyplývá, že prostředí zatěžují především nemocnice a další zdravotnická zařízení a to i navzdory tomu, že nejsou hlavními znečišťovateli, pouze ke znečištění prostředí významně přispívají. Dalším zdrojem ekologického znečištění je zemědělství. Například se jedná

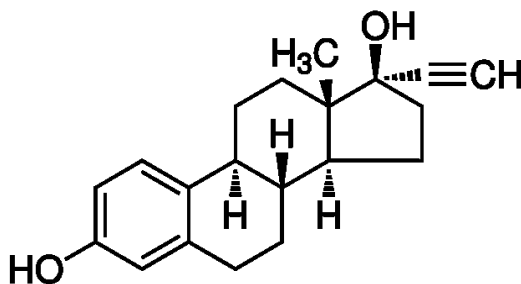
o antibiotika a hormonální prostředky, jeř se mohou přidávat do krmení. Farmaka používaná ve veterinární medicíně, jako jsou růstové stimulatory, jsou vylučovány zvířaty a pomocí exkrementů a moči se dostávají do půdy.

Nejsou-li tyto látky vázány na složky půdy, mohou se dostat do podzemní vody. V případě přetrvávajících dešťů a povodní se některé z nich dostávají do povrchové vody z odtoků. Především ale domácnosti, které PPCP používají, tak zatěžují velice významně prostředí. Faktem je, že se řada lidí snaží nespotřebovaných či prošlých léků zbavovat prostřednictvím spláchnutí do toalety, namísto odevzdání nespotřebovaných farmak do lékáren. Rozhodně nejde o zanedbatelný zdroj znečištění.

Prozatím existují důkazy o výskytu některých sto šedesáti různých API ve vodním prostředí. Ty byly nalezeny v odpadní vodě z jednotek zdravotní péče, skládek, obecních kanalizací a čistíren odpadních vod. Dále se mohou vyskytovat také v povrchové, mořské, podzemní a pitné vodě. Sezónní rozdíly byly pozorovány jak v odpadní vodě a kultivovaném odpadu, tak v upravené vodě (voda upravená technickým ošetřením).

I přesto, že znalost o farmakách v čistírenských kalech a biomase je nezbytně nutná pro správnou znalost jejich osudu a možných rizik, je k dispozici velmi málo informací. O výskytu, osudu a činnosti metabolitů toho není zatím moc známo. Vliv vypouštěných residuů farmak na vodní ekosystémy je znám především u endokrinních disruptorů a antibiotik. Antibiotika představují z hlediska obecné ochrany vody vážný problém.

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, mezi endokrinní disruptory patří zcela jasně hormony a to jak přirozené, tak syntetické, například 17 α -etynylestradiol (Obrázek 7); polychlorované bifenyly PCB, některé pesticidy atd. Ovlivnění rozmnořovacích cyklů u vodních organismů vede ke změně jejich konkurenceschopnosti v ekosystému. Další změny, které se běžně sledují, pro příklad se jedná o četnost, druhové složení atd., ukazují pozdní a konečný výsledek těchto procesů. [38]



Obrázek 7 Strukturní vzorec 17 α -ethinylestradiolu (zdroj: <http://www.mpbio.com/>)

U ostatních farmak může docházet k velmi závažnému působení na vodní organismy. Typickým příkladem je snížení ostražitosti u kořisti před predátory v ekosystému. Zpomalují se únikové reakce a takto ovlivněné chování organismů vede postupně až k úplnému vymizení daného druhu.

Nedávný výzkum, který byl proveden a publikován Světovým fondem na ochranu přírody (WWF) odhalil, že až polovina žijících divokých zvířat z celé planety byla vyhubena v posledních čtyřiceti letech. Ve sladkovodních stanovištích, ve kterých se nejčastěji vyskytují zbytky léků, výzkum zjistil, že až 75 % ryb a obojživelníků bylo ztraceno. Vzhledem k tomu, že populace mnoha druhů volně žijících živočichů v antropogenně neovlivněné krajině klesá z důvodů, které bohužel nemohou být plně vysvětleny, jsou vědci přesvědčeni, že je potřeba prozkoumat nové výzvy, jako je právě farmaceutické znečištění. [1, 38]

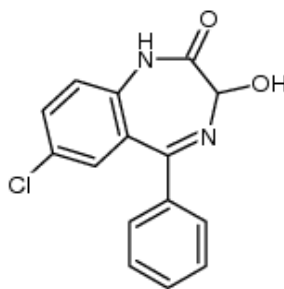
Současný stav znalostí o možných rizicích pro faunu a flóru v důsledku výskytu léčiv ve vodách je silně omezen. Příklady hormonu 17 α -ethinylestradiolu (EE2) a diklofenaku, stejně jako problematika antibiotické resistance bakterií, demonstruje současnou neschopnost předpovídat dopad na životní prostředí a rozšíření kontaminace životního prostředí tím, že existuje nepřehledné množství humánních léčivých přípravků. Krom toho, příklady EE2 a diklofenaku dále ukazují, že i když jsou koncentrace léčiv téměř ve všech místech velmi nízké, i přesto mohou stále za určitých podmínek a okolností způsobovat nepříznivé účinky na volně žijící živočichy.

Kombinace strategií řízení rizik bude pravděpodobně nejúčinnější nástroj při zmírňování rizika léčiv, jako jsou farmaceutické návratové programy, konzultace se zúčastněnými subjekty, pokročilé čištění odpadních vod a pobídky pro rozvoj tzv. zelených léčiv. Všechny z nich jsou potřebné pro efektivní snížení vstupu (a dalších

chemických látek) do životního prostředí. Jednou ze strategií, která byla široce nejvíce diskutována v posledních letech, je moderní čištění průmyslové odpadní vody. Pokud jde o druhou strategii, ochrana životního prostředí musí zahrnovat akcionáře, zainteresované subjekty a osoby, které přichází do styku se sloučeninami, tedy pacienty, lékaře, zdravotní sestry a lékárníky, pokud se má najít fungující řešení. Třetí strategie řízení rizik vyplývá z oblasti zelené chemie. [1]

Ve své bakalářské práci se zaměřuji především na ekotoxikologické účinky antibiotik a hormonálně aktivních látek, které se řadí do skupiny endokrinních disruptorů.

Farmakum **Oxazepam** (Obrázek 8), jež je předepisován lékaři proti poruchám spánku a úzkostem, má celou řadu negativních vlivů na ryby.



Obrázek 8 Strukturní schéma oxazepamu (zdroj: <http://isomerdesign.com/>)

Okouni říční (*Perca fluviatilis*) byli vystaveni švédskými vědci koncentracím Oxazepamu, které byly ve švédských řekách naměřeny. Okouni (Obrázek 9), vystavení těmto koncentracím, opouštěli své úkryty a vydávali se na potencionálně nebezpečná místa. Oproti tomu okouni, kteří Oxazepamu nebyli vystaveni, zůstávali ve svých úkrytech. [38]

Dále se změnily způsoby, kterými okouni požírali svou potravu a byli méně ostražití. Menší bojácnost a socialita, klidné a odvážné chování bylo dalším následkem účinků Oxazepamu. Ryby se začaly chovat asociálně a vzhledem ke stranění se od sebe navzájem se vystavovaly většímu riziku napadení predátory. Některé z nich se držely od ostatních tak daleko, jak to jen bylo možné – z tohoto hlediska se projevila ztráta potřeby být s ostatními ve skupině.

Změna, projevující se v chování okounů v souvislosti s Oxazepamem, může mít dopad na životní prostředí, neboť vědci pozorovali i změnu rychlosti jezení potravy.

Okouni potravu doslova hltali a to by mohlo mít dopad na skladbu druhů ve vodních tocích. Jev by mohl vést k nárůstu vodních řas v tocích. [38]

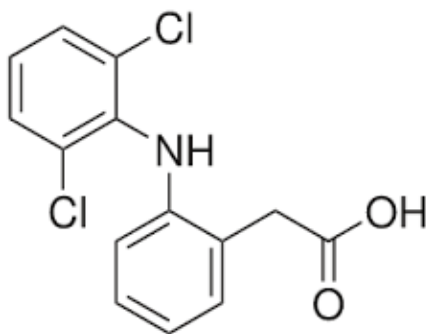


Obrázek 9 Okoun říční (*Perca fluviatilis*), zdroj: M. Kesl, 2005

Z výzkumu vyplynulo, že se ve svalech ryb nahromadilo množství farmak, které je běžně zjistitelné i u ryb, žijících ve volné přírodě. Pravděpodobnost, že působení celého koktejlu nejrůznějších léčiv měl vliv i na volně žijící druhy, je velmi vysoká. Jediné řešení, jak zabránit pronikání residuí farmak do životního prostředí je vyvinout takové způsoby čištění odpadní vody, které by dokázaly residua farmak zachytit. [1, 10, 37]

Nedávno publikované studie ukazují, že existují dramatické příklady volně žijících živočichů, kteří jsou poškozeni kontaminací farmak. Samci ryb jsou feminizováni syntetickými hormony, které se používají v antikoncepčních pilulkách. Tři ptačí druhy se na území kontinentálních rozměrů dostalo na pokraj vyhubení. Jde o supa indického (*Gyps indicus*), supa bengálského (*Gyps bengalensis*) a supa tenkozobého (*Gyps tenuirostris*) jež jsou nyní klasifikováni jako kriticky ohrožené druhy. Jejich populace klesla o 95 % za posledních deset let. Díky vědeckému týmu Lindsay Oaka se prokázalo, že supi hynuli pozřením masa z mrtvých hospodářských zvířat – těm byl podáván přípravek pro léčbu bolestivých a zánětlivých stavů kloubů, jež obsahoval diklofenak. Mezinárodní organizace začaly na popud velkého množství úhynu ptáků investovat peníze do výzkumů, které měly prokázat příčiny takto enormního úmrtí, a chtěly

dále zabránit dalšímu poklesu populace. Vědecký tým pod vedením doktora Oaka našel v uhynulých tělech právě stopy diklofenaku (Obrázek 10). Výzkumy vyloučily jiné možnosti úhynu zvířat, jako například otravu arsenikem, rtuťí nebo kvůli virovým onemocněním. Supi umírali na onemocnění vnitřních orgánů, dnu a selhání ledvin.



Obrázek 10 Strukturní vzorec diklofenaku (zdroj: <http://www.ebi.ac.uk/>)

V městských rybnících kontaminovanými odpadními vodami byly nalezeny dvoupohlavní žáby. Nejnovější studie dokonce ukazují, že antidepresiva způsobují špatné krmení špačků. Tisíce farmak, která se používají globálně, mají potenciál mít silné dopady na ekosystémy a volně žijící zvířata. Vzhledem k tomu je potřeba, aby věda provedla lepší odhady rizik, která pro životní prostředí farmaka představují. [39, 40]

Zprávy, že v řekách lze nalézt residua různých druhů farmak, že ohrožují říční ekosystémy nebo představují riziko pro používání různých druhů vod, se objevují na veřejnosti již přes 10 let. Vědecká literatura se věnuje tomuto tématu již od roku 1993. Už tehdy se objevila velmi spolehlivá analýza o výskytu hormonálních změn u ryb, která byla přisuzována hormonální antikoncepci. Ta se do řek měla dostat prostřednictvím čistíren odpadních vod. Je zcela jasné, že farmaka se použití vyloučí a následně se dostávají do životního prostředí. [3]

Informací o účincích farmak na organismy ve vodním prostředí přibývá, nicméně je jich stále velmi málo. Jejich účinky na bakterie, řasy, dafnie a ryby byly prokázány pomocí nízkých koncentrací v dlouhodobých testech.

USA je zemí, ve které se nejvíce pracuje na vyřešení otázky týkající se výskytu farmak v životním prostředí. Problematiku aktivně řeší i Švýcarsko, Německo a některé další země západní Evropy. Byla vytvořena databáze, sloužící pro posouzení rizik farmak na životní prostředí. Spravuje ji Národní centrum pro vědu přímořských oceánů (NCCOS)

a plynou z ní některá závažná zjištění. Například, že aktivní sloučeniny byly nalezeny ve všech složkách životního prostředí na téměř všech částech Země. Koncentrační rozmezí činí od 1 ng l⁻¹ do 1 mg l⁻¹. Evropským projektem Poseidon, zabývající se hodnocením technologií pro odstraňování farmak a přípravků sloužících pro osobní hygienu (PPCP) z odpadních vod, bylo zjištěno, že výskyt farmak v životním prostředí je úměrný množství farmak, které se na daném území prodá. [1, 41]

3.1 Účinky xenohormonů a hormonálně aktivních farmak

Xenohormony jsou hormonálně aktivní, cizorodé látky, které nejsou pravými hormony, ale prostřednictvím interakce s receptory hormonů významně ovlivňují hospodaření s estrogeny v organismech. Patří mezi ně látky, se kterými se slze běžně setkat v hormonální antikoncepci. Zdrojem těchto látek v životním prostředí mohou být také chemické závody, továrny, jež vytvářejí a zpracovávají plasty, chovy zvířat, nemocnice, skládky odpadů, domácnosti, splachy z ulic a polí. Z průmyslových výrob se dostanou odpadní vodou i s tuhým odpadem, dokáží se uvolnit z nátěrů, mohou se uvolňovat do potravin z plastů, nebo jsou vyloučeny lidskou močí (z hormonální antikoncepce, léků a potravin). Jejich dalším krokem je putování přes čistírny odpadních vod, kde se sice část z nich odstraní, ale ne dokonale.

Odborníci, zabývající se lidskou plodností, uvádí, že 10 - 15 % manželství je sterilních. Dále rovněž uvádí, že nejčastější příčinou je selhání reprodukčních schopností u mužů. Roku 1992 byla publikována studie, která vyhodnocovala výsledky šedesáti jedna různých zpráv o kvalitě a počtu spermií u normálních mužů narozených v letech 1938 - 1991. Bohužel studie vyvolala u lékařů upřímné zděšení. Bylo totiž zjištěno, že za posledních padesát let klesl objem mužského ejakulátu z 3,40 ml na 2,75 ml. Průměrný počet spermií klesl ze 113 mil ml⁻¹ na 66 mil ml⁻¹. Mužská plodnost klesala lineárně a bude-li tento negativní trend zachován, mohl by se průměrný počet spermií dostat na takovou hranici, která už nezabezpečuje bezproblémovou mužskou plodnost. Když se začalo uvažovat, co je možnou příčinou tak enormního poklesu kvality mužského semene, spousta odborníků se shledala v názoru, že příčinou jsou hormonální působení různých druhů látek, které znečišťují životní prostředí. [42]

Další hypotézou, proč klesla kvalita mužského semene, je vzrůstající vystavení plodů a dětí v období, kdy dospívají, látkám, jež mají estrogenní účinek. Účinky estrogenů jsou velmi mnohostranné, některé z nich se teprve objevují. Z chemického hlediska patří estrogeny ke steroidním hormonům. Velmi snadno prochází přes buněčnou membránu a působí přímo na genovou expresi v buněčném jádře. Skupina estrogenů pod sebe zahrnuje tři hormony (estron, estriol a estradiol), přičemž estradiol je z těchto tří nejúčinnější.

Estrogeny přebírají zodpovědnost na vývoj sekundárních pohlavních znaků. Avšak nejdéle znám je vliv na pohlavní a rozmnořovací činnosti. Estrogenní účinek poškozuje zřejmě testikulární buňky, které jsou nepostradatelné, co se výživy a zrání spermií týče.

Aby se zabránilo potratům, předepisoval se syntetický estrogen diethylstilbestrol. Předepsán byl více, než pět milionům žen. Bohužel se tehdy ještě nevědělo, o jak nebezpečnou látku se jedná. Ženám se rodily děti, které měly četné poruchy pohlavních orgánů. U dívek byla prokázána větší náchylnost k rozvoji rakoviny dělohy. U chlapců se pak jednalo především o abnormality reprodukčního systému a abnormální spermiogramy. [42]

Vliv estrogenů, které se vyskytují v životním prostředí, se podílí na morfologických abnormalitách v převážně mužských reprodukčních orgánech. Jde například o poruchy sestupu varlat, vzrůstající výskyt rozštěpu močových cest, který je vrozený nebo vzrůstající výskyt testikulárních karcinomů. Zhoubné nádory, jež postihují varle, tvoří přibližně 95 %.

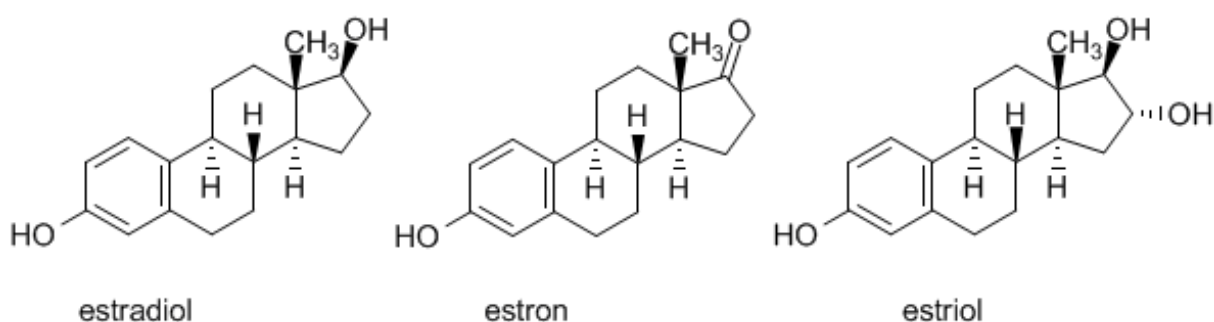
Co není zcela jasné, je, proč tak silně estrogenní látky nepůsobí tak silně, jak se předpokládá. Jeden z důvodů může být ten, že estrogeny rozloží trávicí soustava mnohem dříve, než se vůbec k buňkám dostanou. [43, 44]

Vědci z Uppsala University uvádí, že celá řada hormonálně aktivních farmak působí negativně na reprodukci obojživelníků. A to už při koncentracích, které se běžně vyskytují v přírodní vodě.

Xenohormony mohou měnit pohlaví nedospělých živočichů. Vznikají nepraví samci, či nepravé samice; hermafrodité, kteří mají jak samčí, tak samičí pohlavní znaky; ale i neplodní jedinci. Dále mohou způsobit rakovinu a neplodnost dospělých jedinců, poškozuji vajíčka či mění nenarozený plod. Mohou měnit vzhled a chování, jež souvisí s pohlavním životem. Tvoří se druhotné pohlavní znaky. U některých xenohormonů byly zjištěny deformace těl stále se vyvíjejících organismů, poruchy růstu, změnily se počty končetin. Je potřeba mít na paměti, že dospělce xenohormon, ať už jde o jakýkoli,

nepřemění na opačné pohlaví. Dospělec je pouze vystaven riziku ztráty plodnosti, ať už se jedná o samice, či samce. [37]

Hormonální steroidy jsou skupina endokrinních disruptorů, které vylučují lidé a zvířata. Přírodní steroidní hormony, mezi které patří estron (E1), 17 β -estradiol (E2) a estriol (E3) a jejichž srovnání strukturních vzorců porovnává Obrázek 11, mají rozpustnost přibližně 13 mg/l, zatímco syntetické hormony, jako 17 α -ethinylestradiol (EE2) a mestranol (MeEE2) mají rozpustnost 4,8 a 0,3 mg l⁻¹.



Obrázek 11 Srovnání strukturních vzorců syntetických hormonů (zdroj: <http://www.chemorganiczna.com/>)

Estrogenní steroidy byly zjištěny v odpadní vodě z čistíren odpadní vody v různých zemích v koncentracích, které dosahovaly hodnot až 70 ng l⁻¹ pro E1, 64 ng l⁻¹ pro E2, 18 ng l⁻¹ pro E3 a 42 ng l⁻¹ pro EE2.

Steroidní hormony jsou skupinou biologicky aktivních látek, které jsou syntetizovány z cholesterolu. Přírodní steroidy jsou vylučovány kůrou z nadledvin, varlat, vaječníků a placenty lidí a zvířat. Zahrnují progestogeny, glukokortikoidy, mineralokortikoidy, androgeny a estrogeny. Estrogeny, mezi které patří estradiol, estron a estriol jsou převážně ženské hormony, jež jsou důležité pro udržení zdraví reprodukčních tkání, prs, kůže a mozku. Některé syntetické steroidy, jako 17 α -etynylestradiol (EE2) a mestranol jsou používány jako antikoncepce.

Přítomnost estrogenních látek v životním prostředí se stal problémem, neboť může ovlivnit reprodukci člověka, zvířat a volně žijících živočichů. Hormony 17 β -estradiol a estron jsou přirozeně vylučovány ženami a samicemi. [45]

Většina syntetických perorálních antikoncepcí jsou gestageny a byly rozděleny podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) jako možný karcinogen pro

člověka. V roce 2003 byla zjiřtěna koncentrace medroxyprogesteronu (MPE) v koncentracích až do 15 ng/l v odpadních vzorcích vody v ČOV. Tyto vzorky spolu s dalšími steroidními hormony a odpadní vodou vyvolaly feromonové reakce u ryb, které by mohly změnit jejich chování a interferují s rybí reprodukcí. Pietch a kolektiv dokázal, že medroxyprogesteron acetát (MPA) je schopen ovlivnit vrozenou imunitu ryb, neboť významně snížil tvorbu oxidu dusnatého. Levonorgestrel (LNG) a drospirenon (DRO) inhibují reprodukci u dospělých jedinců jelečka velkohlavého (*Pimephales promelas*). U medaky japonské (*Oryzias latipes*) byla prokázána snížená plodnost. Významné bioakumulace byly pozorovány s gestrogenními chemickými látkami. Bioakumulace LNG ve slávičce mnohotvárné (*Dreisenia polymorpha*) byla 30× až 208× vyšší v kombinaci se třemi různými LNG o různých koncentracích. Koncentrace LNG v krevní plazmě pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) byla 12 500× vyšší, než u ošetřené odpadní vodě, kterým byly tyto ryby vystaveny. [46]

Hormonální látky, které se nachází ve vodě, představují velký problém pro akvatické organismy, neboť mají v mnoha vodách samci narušenou činnost pohlavních žláz. Dále klesá plodnost ryb, a protože se z vodních děl odebírá voda pro výrobu vody pitné, nastávají obavy, že bude klesat plodnost i u lidí. Látky, které jsou obsaženy v hormonální antikoncepci, se v současné době považují za významný zdroj hormonálního znečištění povrchové vody. [47]

Větřina hormonů má vysoko specifický účinek, avšak různorodost, tj. existence více molekulových forem jednoho hormonu způsobuje, že může mít diferenciované účinky v různých tkáních. Existuje ale i překrývání účinků jednotlivých hormonů. Mimořádně prokázaný účinek hormonálních farmak je nejen na rybách, ale i na některých jiných, volně žijících živočiřích. Bylo zjiřtěno, že jeseteři (*Acipenseriformes*) v řekách Missouri a Mississippi se v posledním desetiletí vůbec nemnožili. Kanadřtí výzkumníci zjistili, že se mnohonásobně zvětřily řtitné žlázy lososů (*Salmonidae*) ve věku od dvou do čtyř let v oblasti Velkých jezer v Severní Americe. Téměř všichni sledovaní jedinci měli hermafroditní reprodukční systém. Vřechny tyto účinky jsou značně rozřřeny u různých druhů ryb a připisují se působení xenohormonů. [48]

V odpadní a povrchové vodě se běžně vyskytují sloučeniny, které vykazují estrogení aktivitu. Tyto sloučeniny jsou jak přírodního, tak antropogenního původu.

Endogenní estrogenní, jež jsou syntetizovány v těle živočichů, jsou 17 β -estradiol, estron a estriol. Za environmentální, nebo též exogenní estrogenní se označují ostatní sloučeniny, které vykazují estrogenní aktivitu a nejsou přirozenou součástí endokrinního systému. Mají strukturní rysy, které jsou podobné hormonu estrogenu a díky tomu jsou schopny estrogen napodobovat. Váží se místo hormonů na estrogenní receptory a vyvolávají tak jistou odezvu, která může a nemusí být stejná, než kdyby je vyvolávaly endogenní hormony. Estrogenní účinek environmentálních hormonů na životní prostředí bývá zpravidla ve srovnání s přirozenými hormony nižší. Bohužel je to na úkor vyšší koncentrace těchto látek ve vodě. V tělech ryb, které byly vystaveny estrogenním látkám, došlo k nepoměrné tvorbě vitellogeninu. Vitellogenin je obecný název pro unikátní skupinu proteinů, jež jsou syntetizovány a stávají se hlavní bílkovinou vaječného žloutku, vitelinem. Kontaminace životního prostředí farmak a látek s hormonálním účinkem s sebou přináší i nebezpečí pro člověka. Narůstá počet vývojových vad a přibývá abnormalit v estrogenních cílových tkáních u lidských plodů. V akvatických i některých suchozemských populacích organismů byl prokázán vliv hormonálně aktivních látek na plodnost, vývoj a sexuální diferenciaci jedinců. Chronická expozice na ryby a akvatické organismy exogenními estrogenními estrogenními může negativně ovlivňovat reprodukční a vývojová stádia organismů při koncentracích, které dosahují hodnot řádově v ng l⁻¹. [49, 50]

Pro látky s estrogenním účinkem jsou nebezpečné organochloridy a plasty, neboť mají schopnost imitovat přírodní estrogen. V roce 1947 si vědci všimli, že orli na Floridě ztratili pud k páření a hnízdění, dále se v 60. letech přestali rozmnožovat norci ve farmách. Krmení byli rybami z Michiganského jezera. Rok 1977 přinesl změny v hnízdění racků, samice hnízdily samy bez samců. V Port Phillip Bay (Victoria, Austrálie), byly uloveny hermafroditní ryby. Rybí samci, žijící po proudu řeky, vedoucí od čistírny odpadní vody, prochází řadou změn v pohlaví a to důsledkem estrogenních chemických látek, které nejsou ČOV schopny eliminovat tak, aby se následně nedostávaly do akvatického prostředí. [51]

3.2 Ekotoxikologické účinky antibiotik

Kombinace antibiotik byly nalezeny v dostatečně vysokých koncentracích v podzemní, povrchové, ale i pitné vodě a v půdě, tudíž představují vážnou hrozbu pro vodní organismy. Mají potenciál ovlivnit komunity organismů v kanalizačních systémech

a inhibice odpadní vody bakteriemi může vážně ovlivnit degradaci organické hmoty. ATB mohou toxicky účinkovat na vodní řasy a bakterie, které jsou základním stavebním kamenem akvatických ekosystémů.

Znepokojení ohledně antibiotik by nemělo být jen kvůli bakteriální rezistenci a jejího vlivu na lidské zdraví, ale i kvůli škodlivým účinkům na ekosystémy. Dr. Simon Costanzo z Queenslandské univerzity společně se svými spolupracovníky zjistil, že enormně roste množství antibiotik v odpadních vodách. Z množství, které lidé užívají jako lék, je až 90 % vyloučeno stolicí nebo močí v aktivní formě. Zavedení a používání antibiotik na počátku 20. století vedlo k poklesu úmrtnosti bakterií z běžných bakteriálních infekcí, které se nyní stávají rezistentní. [52, 53]

Objevily se nepříznivé následky kvůli nadužívání a zneužívání antibiotik. Nečekané ekotoxikologické účinky mohou pocházet z nepřímé expozice vůči antibiotikům, které jsou v podstatě určeny pro jediný účel – léčbu lidí a zvířat pro onemocnění a nemoci. Ve vodním prostředí se našlo už dost druhů antibiotik, mezi které patří několik nejznámějších, například amoxicilin, erythromycin, levofloxacin, norfloxacin a tetracyklin. [54]

Pro posouzení toxicity byly přidány do prostředí koncentrace, které odpovídaly koncentracím naměřeným ve vodním prostředí. Nyní je známo, že zvyšující se používání lidských antibiotik vede ke zvýšení blokátorů receptorů peptidického hormonu angiotensinu II (ARB) v prostředí. Kromě vývoje ARB v prostředí byly prokázány další ekotoxikologické účinky expozice antibiotik v prostředí.

Sulfonamidy, fluorochinolony a levofloxacin vyvolávají silné fytotoxikologické účinky u dvou vodních rostlin, a to stolítku sibiřského (*Myriophyllum sibiricum*) (Obrázek 12), který se v České republice nevyskytuje, a okřehku hrbatého (*Lemna gibba*). U ciprofloxacinu a fluoroquinolonu bylo prokázáno, že inhibují fotosyntézu prostřednictvím interference ve fotosyntetické dráze prostřednictvím inhibice DNA. Antibiotika přítomná ve vodním prostředí nebo sedimentačních kalech snižují efektivitu bakterií, které přirozeně rozkládají živiny. Ciprofloxacin a jeho fotodegradační produkty mohou vyvolat genotoxické účinky na kulturách lidských buněk, i když nejsou cytotoxické.



Obrázek 12 Stolístek sibiřský (*Myriophyllum sibiricum*) (zdroj: <http://calphotos.berkeley.edu>)

González-Pleiter a kolektiv v roce 2013 testoval pět různých antibiotik jak jednotlivě, tak i jako směsi pro jejich toxicitu vůči dvěma reprezentativním vodním organismům. Sinici *Anabaena* a zelené řase *Pseudokirchneriella subcapitata*. Jejich studie prokázala, že sinice byly citlivější na působení antibiotik, než zelené řasy a že erythromycin, což je makrolidové antibiotikum široce používané v Evropě, je velice toxické pro oba organismy. Vědci varují, že by mohl být klasifikován jako „velmi toxický pro vodní organismy“ podle nařízení Evropské unie o klasifikaci, označování a balení látek a směsí. [55]

Velice pravděpodobně budou vodní organismy vystaveny směsí různých antibiotik, proto je důležité věnovat pozornost kombinací účinků těmto sloučenin. Obecně však platí, že toxicita antibiotik je vyšší pro sinice, než řasy. Tento jev se dal očekávat, neboť jsou antibiotika navržena tak, aby cíleně útočila na bakterie. Řasy jsou však základem potravního řetězce a i mírné snížení růstu řas by v populacích narušil rovnováhu ve vodním systému.

Nicméně erytromycin a tetracyklin byli vysoce toxické pro řasy. Prokazuje se tak, že antibiotika mohou být toxická i pro necílové organismy, jako jsou rostliny. Látky, které nejsou zcela, nebo jsou jen částečně eliminovány v čistírnách odpadních vod, mohou mít vliv i na organismy různých trofických úrovní. Napřích tomu, že jsou sloučeniny v životním prostředí v různých koncentracích, mohou mít toxický účinek v interakci s jinými látkami.

Index kombinací se používá pro posouzení účinků interakcí mezi antibiotiky a prokázal, že ve většině případů došlo ke zvýšení toxicity antibiotik v kombinaci s jinými

antibiotiky. Což je opět důkazem faktu, že i když budou sloučeniny v nízkých koncentracích, tak ve směsi s dalšími, jinými látkami mohou mít toxický účinek na ekosystémy.

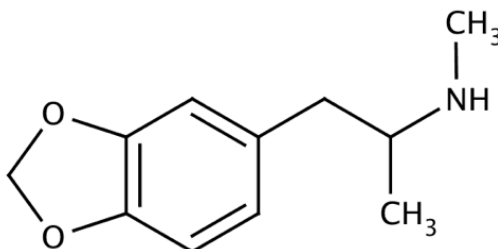
Rizikové zlomky ukazují poměr mezi koncentrací v životním prostředí a koncentrací bez účinku (tj. úroveň, na níž se očekává, že škodlivina nebude mít škodlivý účinek). [55, 56]

3.3 Ekotoxikologické účinky ilegálních farmak

Kokain, morfin, amfetamin a extáze (3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin, zkratkou MDMA), která je zobrazena ve formě pilulky na Obrázku 13 a její strukturní vzorec je uveden na Obrázku 14, jsou nejznámější látky, řadí se do skupiny ilegálních farmak neboli drog. Jde o takzvané **rozvíjející se znečišťující látky**, u kterých nejsou v současné době dobře známy informace o poškození vodních systémů, ale mají vlastnosti, jako jsou schopnost bioakumulace, perzistence v životním prostředí, toxicitu a naznačují, že by mohly mít vliv na integritu vody. To je stav, kdy je voda nedotknutelná a neporušená.



Obrázek 13 Ilegální farmakum extáze (MDMA), (zdroj: <http://www.about-drugs.estranky.cz/>)



Obrázek 14 Strukturní vzorec MDMA (zdroj: <https://www.drugs-forum.com/>)

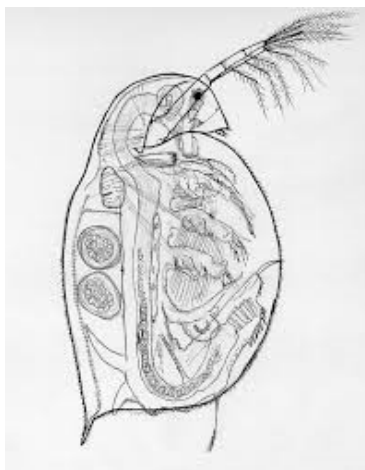
Ilegální farmaka a jejich metabolity jsou kontinuálně odváděny do vodního prostředí. Mají silné farmakologické účinky a jejich přítomnost jako komplexní směsi ve vodě může mít nepříznivý vliv na vodní organismy i lidské zdraví. Stanovení jejich koncentrace v životním prostředí je nepřímý nástroj, jak vyhodnocovat potenciál ekotoxikologických dopadů z chronické expozice na nízké úrovni. [54]

Do sítě odpadních vod vstupují jak nezměněná farmaka, tak jejich aktivní metabolity a to především lidskou močí po neoprávněném používání, nebo po úmyslném odstraňování z laboratoří či varen. Přestože koncentrace v životním prostředí nejsou příliš vysoké, mohou mít vliv na fungování ekosystémů. K dispozici je mnoho zpráv o úrovni výskytu nelegálních farmak po celém světě, nicméně jejich ekotoxicita je v porovnání s legálními farmaky pozorovaná pouze v malé míře.

Jak již bylo zmíněno, odpadní voda je hlavním zdrojem farmak ve vodním prostředí. Z tohoto důvodu jsou bioty vystaveny neznámým chronickým účinkům ilegálních látek. Přítomnost nelegálních farmak a jejich metabolitů vyžaduje pozornost z hlediska ekotoxikologického, poněvadž jejich možný negativní vliv na bioty, vodní organismy a ekosystémy by mohl být srovnatelný s účinkem terapeutických farmak. Informace o ekotoxicitě nelegálních farmak ve vědecké literatuře jsou nedostatečné a nesystematické.

Většina nelegálních farmak jsou chirální sloučeniny a chiralita těchto látek může být významným parametrem stanovení jejich účinnosti a možné toxicity. Chiralita je oblast stereochemie, zabývající se prostorovým uspořádáním chemických sloučenin. [57]

Existuje málo zpráv ohledně ekotoxicity amfetaminu, kokainu a morfinu na vodní organismy. Potvrzena však byla toxicita amfetaminu na čerstvě izolované hepatocyty pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) a hronatky (*Daphnie*) na Obrázku 15. Výsledky odhalily poměrně vysokou toxicitu mezi padesáti referenčními chemickými látkami, používanými v multicentrickém hodnocení cytotoxikologie in vitro. Sledování chování kokainu při mutagenезi dánie pruhovaného (*Danio rerio*) ukázalo, že poškození vzniklé v důsledku mutací v odlišných genech má vliv na dopaminergní signalizaci v sítnici mozku (dopaminergní signalizace se týká dopaminu jako neurotransmiteru na synapsích v centrálním nervovém systému a nedostatek dopaminu vede ke vzniku parkinsonismu). [58]



Obrázek 15 Hronatky (Dafnie) (zdroj: <http://www.dafnier.dk/>)

Studie o cytogenotoxických účincích kokainu na mlže slávičku mnohotvárnou (*Dreissena polymorpha*) ukázala primární poškození DNA, zvýšení mikrojádra v buňkách a výrazný nárůst apoptózy (apoptóza je komplexní děj, který zahrnuje několik metabolických drah a skupinu signálních transdukčních proteinů, které společně vedou k řízené, programované buněčné smrti). [57, 59]

Imunotoxikologický účinek morfinu na sladkovodní mušli *Elliptio complanata* (nemá český vědecký název), na kterou odkazuje Obrázek 16, ukázala sníženou fagocytární a intracelulární cholinesterasu, přilnavost buněk a peroxidaci lipidů. Studie M. Thomase a R. D. Klaperové z roku 2012 o působení psychoaktivních farmakách na genovou expresi ryb přidružené lidskému idiopatickému autismu zjistila, že je možná souvislost mezi nemetabolizovanými psychoaktivními látkami, které byly nalezeny ve zdrojové, odpadní a pitné vodě a následným vystavením nenarozených organismů těmto sloučeninám s rizikem rozvoje autismu. [58]



Obrázek 16 *Elliptio complanata* (zdroj: <http://dnr.wi.gov/>)

4 FARMAKA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

Farmaka nalezneme ve všech matricích životního prostředí. Během posledních třiceti let se vliv chemického znečištění zaměřuje výhradně na konvenční prioritní znečišťující látky a to zejména na ty, jež mají akutní toxický nebo karcinogenní účinek. Různorodé skupině bioaktivních chemikálií, mezi které se farmaka řadí, se dostává poměrně malé pozornosti jako potencionálnímu znečišťovateli životního prostředí. Tyto sloučeniny a jejich biologicky aktivní metabolity mohou být kontinuálně odváděny do vodního prostředí, kde mohou tvořit komplexní směsi v neošetřené odpadní vodě. Znečištění vody je zvláště znepokojivé, neboť vodní organismy jsou kontinuálně zaplavovány koncentracemi farmak, které mohou způsobovat změny v jejich organismech. [60]

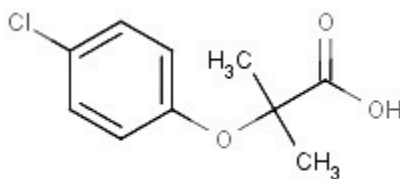
V následujících podkapitolách jsou popsány nejčastější cesty vstupu farmak do prostředí.

4.1 Povrchová voda

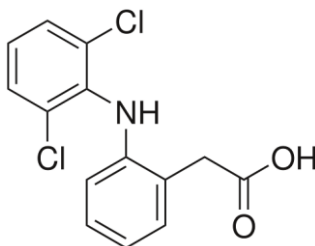
Nejexponovanější části životního prostředí bývá zpravidla povrchová voda. Nejvíce ohroženy jsou střední a dolní toky řek, neboť se v nich často vyskytují velké aglomerace. To je důvod, proč jsou na těchto místech stavěny čistírny odpadních vod. Právě na dolních tocích dochází k ředění xenobiotik, která přichází z ČOV. Ochranu vody před farmaceutickými látkami je potřeba řešit právě zde. Xenobiotika lze zjistit v různých koncentracích, neboť jejich koncentrace závisí na různých okolnostech. [41]

4.2 Podzemní voda

Měření, která se týkají stavu znečištění podzemní vody farmaky, bylo doposud provedeno velmi málo. Ve většině případů pochází nalezená farmaka především z bodových zdrojů, jako jsou ČOV, kanalizace anebo blízkých skládek, tudíž nemohou konkrétně nic vypovídat o celkovém stavu znečištění podzemní vody. Nicméně se v podzemní vodě se vyskytovaly dvě látky a to kyselina klofibrová (reguluje lipidy v krvi), jejíž strukturní vzorec je vyjádřen na Obrázku 17, a diklofenak na Obrázku 18 (používán při zánětlivých onemocněních kloubů), které neměly přímý vztah k danému zdroji.



Obrázek 17 Strukturní vzorec kyseliny klofibrová (zdroj: <http://hydro.chmi.cz/>)

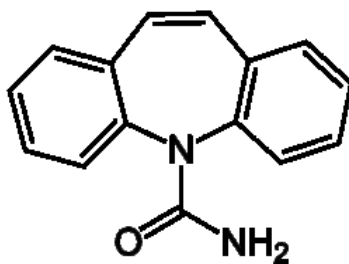


Obrázek 18 Strukturní vzorec diklofenaku (zdroj: <http://lh6.googleusercontent.com/>)

Je také možné, že malé znečištění podzemní vody je způsobeno především jejich izolací od povrchové vody a to prostřednictvím vrstev, které mají sorpční schopnost zemin, přes které voda proudí a nízký koeficient propustnosti. Otázkou času je, kdy se zemina přesytí a následkem toho se vázané látky uvolní zpět do podzemní vody a celá situace se zhorší na nepřijatelnou mez. [24, 41]

4.3 Pitná voda

Kyselina klofibrová, která je regulátorem lipidů v krvi, byla prvním xenobiotikem, které bylo před patnácti lety nalezeno v pitné vodě. To způsobilo vypracování dalších studií, které potvrdily kontaminaci pitné vody a to hned několika chemickými látkami, například bezafibrátem, který snižuje hladinu tuků v krvi, a karbamazepinem (Obrázek 19), který se zase používá k léčbě určitých záchvatových nemocí, jako je například epilepsie, stabilizuje poruchy nálady a utišuje také některé typy nervových bolestí. Přítomnost estrogenů v koncentraci přes 2 ng l⁻¹ byla zjištěna například ve vodní nádrži Želivka, což je hlavní zdroj pitné vody pro Prahu. [24, 61, 62]



Obrázek 19 Strukturní vzorec karbamazepinu (zdroj: <http://upload.wikimedia.org/>)

4.4 Půda a sedimenty

Velkou roli ve znečištění prostředí farmaky hraje používání stabilizovaných kalů z čistíren odpadních vod pro hnojení půdy. Může tak dojít buď k sorpci na částice půdy, či k průchodu látek do dalších částí prostředí, v závislosti na vlastnostech jednotlivých látek. Tento proces transportu a přechodu látek může být způsoben buď srážkami, anebo závlahovou činností. Po sorpci na půdní částice se mohou části farmak degradovat na další transformační produkty, neboť u nich už nemusí dojít k procesům zpětného transportu do půdní vody, půdních částic nebo půdního vzduchu.

V dolnosaském městě Braunschweigu dochází k zavlažování půdy čistírenským kalem již více, než čtyřicet pět let a to nepřetržitě. Studii, kterou provedl T. A. Ternes (2006) o zavlažování čistěnými odpadními vodami v Braunschweigu v Německu a následné možnosti, jak odstraňovat farmaka a vůně uvádí, že bylo pole zavlažováno vodou, obsahující nejrůznější léčiva o koncentracích kolem 1 $\mu\text{g l}^{-1}$. Následné analýzy půd a sedimentů prokázaly přítomnost pouze čtyř látek z padesáti dvou sledovaných. Nalezené látky byly karbamazepin, sulfametoxazol a dvě jodově kontrastní média (ICM). Tedy 80 % látek se degradovalo a zbytek zůstal sorbován na půdních částicích. [41, 63]

5 METODY ELIMINACE FARMAK A JEJICH ÚČINNOST

Jak se farmaka a jejich metabolity chovají a jaké mají účinky ve vodním prostředí, není doposud dobře známo. Jejich šíření v prostředí je vázáno buď na vodní transport, nebo na rozptylu po vstupu farmak a jejich metabolitů do potravního řetězce. [64]

Hned v úvodu je potřeba zmínit, že klasické stávající komunální čistírny odpadních vod nebyly primárně konstruovány na eliminování farmak z odpadní vody. To má za následek, že některé z nich vykazují skoro nulovou účinnost. Nedostatečné pro eliminaci farmak jsou především základní metody, jako je koagulace a flokulace, jež se v čistírnách odpadních vod využívají pro odstranění organického znečištění. V současnosti se stále častěji vyvíjí nová farmaka, která jsou prakticky nerozložitelná ve vodním prostředí. To však způsobuje problémy při formulaci lékové formy, jež musí zaručit přijatelnou biologickou dostupnost.

O to závažnější problematika eliminace farmak z odpadní vody je, neboť se při léčení civilizačních chorob často používají a uplatňují léčivé látky, které jsou těžce rozpustné ve vodním prostředí. Jedná se především o antibiotika a antidepresiva vyšších generací.

V životním prostředí lze dobře určit a kvantifikovat okolo sta druhů různých farmak. V České republice je registrováno něco přes tisíc dvě stě léčivých přípravků nejrůznějšího druhu. To znamená, že se může z celkového znečištění farmaky sledovat pouze desetina.

Celkově stanovení farmak ve vodním prostředí komplikuje velmi složitá matrice. Nejkomplikovanější je pravděpodobně matrice vzorků odpadní vody. Při analýzách je největším problémem vzájemná interakce farmak společně s huminovými kyselinami. Druhým problémem jsou nízké koncentrace xenobiotik, které se obvykle pohybují v $\mu\text{g l}^{-1}$.

K úpravě komplikovaných matric se nejčastěji se používá metoda **SPE** (Solid Phase Ectraction – tj. extraxce tuhou fází). Metoda je založena na procesu úpravy vzorků, extrakci žádané látky z kapalného vzorku nebo oddělení dané látky od nežádoucí matrice. Výhodou metody je, že rychle vytlačuje klasickou extrakci LLE, čili extrakci kapaliny kapalinou. Kvůli těmto dvěma faktorům je kladen velmi velký nárok na přístrojové vybavení, metodiku stanovení, úpravu všech vzorků pro analýzu. Problémem však je,

že u získaných metabolitů není ve většině případů známá jejich struktura. Z tohoto důvodu je nelze dále preparovat za určitým cílem. [65, 66, 67]

V čistírnách odpadních vod se věnuje zvláštní pozornost takzvaným prioritním škodlivinám, mezi něž patří i farmaka. Likvidace residuů některých farmak by si však žádala další stupeň čištění. Bohužel by další stupeň byl značně ekonomicky náročný.

Rozmanitost a počet závadných látek, dostávajících se do odpadní vody, je obrovský. Avšak identifikace konkrétních škodlivin není jak z ekonomických, tak technických důvodu zcela možná. Účinnost odstranění farmak z čistíren odpadních vod se sleduje pomocí charakteristických parametrů, které zohledňují i přítomnost biochemicky odbouratelných organických látek, živin a minerálů, například biochemická spotřeba kyslíku BSK₅.

Množstvím a výskytem vybraných druhů farmak v pitné vodě a kritických oblastech se ve své studii zabýval Státní zdravotní ústav. Mezi lety 2009 a 2011 bylo prověřeno kolem sta vodovodů a třicet úpraven vod, ve kterých se zjišťovala přítomnost některých antirevmatických, antizánětlivých, antiepileptických a antikoncepčních látek. Bylo prokázáno, že nálezy byly v koncentracích pod úrovní meze stanovitelnosti a tím pádem je riziko pro spotřebitele velmi nízké. [68]

U některých farmak bylo provedeno hodně výzkumů, specializujících se na míru odstranění z čistíren odpadních vod. Rozsáhle zkoumán byl diklofenak, ibuprofen a karbamazepin. Hodnocení odstraňování farmak z čistíren odpadních vod se mezi různými výzkumy liší. Způsobeno je to podmínkami a konfigurací odpadních vod. Farmaka se do povrchové vody uvolňují v relativně nízkých koncentracích v rozmezí od ng l⁻¹ do µg l⁻¹ a i dále se ve vodním prostředí ředí. Vzhledem ke kontinuálnímu vstupu farmak do vodního prostředí se i snadno odbouratelná farmaka měří v řekách a jiných vodních povrchových útvarech, zejména v blízkosti čistíren odpadních vod. Koncentrace těžce odbouratelného farmaka, jako je karbamazepin, byla zjištěna v Severním moři.

Účinnost odstraňování farmak závisí na třech faktorech, a to na kvalitě surové vody, typech jednotlivých procesních stupňů úpravy a jejich provozních podmínkách a na fyzikálně-chemických vlastnostech odstraňovaných látek. Odstranit farmaka z vody konvenčními způsoby úpravy vody, jako je také flokulace, koagulace, filtrace či usazování, v dostatečné míře nelze. [41, 69]

Pro bakalářskou práci jsem vybrala některé typy metod, které používají čistířny odpadní vody při čistících procesech. Metody jsou vybrány pro účinnou eliminaci farmak. Je však potřeba připomenout, že ne všechny ČOV tyto postupy aplikují, neboť některé nejsou na eliminaci farmak vůbec stavěny a vodu čistí běžně známými procesy, jako například sedimentací, flotací, vzplýváním, filtrací a tak dále.

5.1 Fotodegradace

U humánních farmak je z hlediska významu pro životní prostředí hydrolýza zanedbatelná, ale **fotodegradace** sloučenin v povrchové vodě hraje velmi významnou roli. Fotochemickou degradaci lze považovat za hlavní cestu, která vede k samovolnému rozpadu farmak ve vodních povrchových tocích a vodních tělesech. U fotodegradace se rozlišují dva mechanismy, a to přímá fotolýza a radikálový rozklad.

Průběh přímé fotolýzy je způsoben absorpcí slunečního záření molekulou farmaka a to má za následek rozpad molekuly na jednodušší látky. O účinnosti přímé fotolýzy rozhoduje převážně absorpční spektrum dané molekuly.

Druhým ovlivňujícím faktorem je intenzita slunečního záření. Tu ovlivňuje hloubka vody, ve které se molekula farmaka právě nachází. Sluneční záření pohlcuje krom farmak a dalších rozpuštěných látek také voda. Proto aktivní látky, nacházející se ve větších hloubkách, degradují v menších množstvích. [41]

Dalším faktorem, ovlivňujícím účinnost fotodegradace, je zeměpisná šířka, roční období a další látky, jež jsou přítomny ve vodě. Tyto přítomné látky mohou ve vodě působit jako fotosenzitizéry, které generují hydroxylové radikály, nitráty a huminové kyseliny. Aby přímá fotolýza proběhla, musí být absorpční spektrum látky v rozsahu od 290 do 800 nm.

Mezi látky, účinně se odbourávající přímou fotolýzou, jsou ze skupiny nesteroidních protizánětlivých farmak (NSAID): diklofenak, antibiotika - fluorochinolony a sulfonamidy; steroidní hormony jako estradiol (E2), 17 β -estradiol (EE2) a cytostatika – vinblastin, etoposid. Látky, které přímou fotolýzou odbourat nelze, jsou ze skupiny NSAID například ibuprofen; z cytostatik se jedná o 5 - fluorouracil (5 - FU). Nepřímá fotolýza probíhá reakcí farmaka s reaktivní molekulou, vzniklou interakcí s UV zářením s jinou molekulou, než

s léčivem (cDOM – collored Dissolved Organic Matter – barevné rozpuštěné organické látky). [70, 71]

5.2 Fytoremediace

Vzhledem k tomu, aby se snížily emise farmak do životního prostředí, nabízí se další metoda a to použití kořenových čistíren odpadních vod (KČOV). Jednou z možností eliminace kontaminace farmak z prostředí je využít v KČOV tzv. přirozenou atenuaci, což je proces přirozeného snižování kontaminace farmak v odpadní vodě.

Proces přirozeného snižování kontaminace je souhrn dějů, přirozeně se vyskytujících v prostředí, které vedou samy, bez zásahu antropogenní činnosti, k omezení množství, mobility, koncentrace, objemu a toxicity kontaminantů.

Fytoremediace je technologický proces, využívající buď k odstranění, přeměně nebo zadržení chemických toxických látek rostliny a asociované mikroorganismy v rhizosféře. Rhizosféra je tenká vrstva půdy, přiléhající ke kořenům rostlin. Procesy probíhající v rhizosféře jsou determinovány jako vzájemné působení rostlin, půdy a půdních organismů, které společně tvoří komplex vzájemně provázaných, dílčích reakcí. Při rhizofiltraci dochází ke srážení kontaminantu buď na kořenovém systému, nebo dochází k absorpci přímo v kořenech. [41, 72]

Použije-li se cílená aplikace širokého spektra fytoremediačních technologií do běžných postupů čištění odpadní vody, může přinést výrazně účinnější procesy. Zvláště, jedná-li se o spektra polutantů, mající nízké koncentrace. Při průběhu fytoremediace se uplatňují následující čtyři procesy:

1. Extrakce kontaminantů z vody a půdy – převážně toxických kovů a radionuklidů.
2. Degradace organických sloučenin.
3. Volatilizace organických a některých anorganických sloučenin (rtuť Hg, selen Se, arsen As).
4. Stimulace mikrobiálního metabolismu v rhizosféře.

V současnosti kořenové čistírny odpadních vod dosahují vynikajících výsledků především v oblastech eliminace nerozpuštěných látek a eliminaci organického znečištění. U vodních rostlin, mezi které patří azola americká (*Azolla filiculoides*) zobrazena na Obrázku 20, stolítek vodní (*Myriophyllum aquaticum*) či bebelka řezanovitá

(*Pistia stratiotes*) byla prokázána schopnost degradovat antibiotika ve vysokých koncentracích. Technologie fytořemediace má nejniřší náklady z hlediska, kdy jsou velké objemy vody znečiřtěny nízkými koncentracemi farmak a jejich metabolitů. Způsoby, jak eliminovat farmaka z odpadních vod fytořemediačními způsoby se zabývá v České republice Ústav experimentální botaniky (UEB AV ČR). [1, 73]



Obrázek 20 *Azola americká* (*Azolla filiculoides*) (zdroj: <http://www.biolib.cz/>)

5.3 Sorpce

Mechanismus **sorpce na aktivovaný kal** se uplatňuje při odstraňování farmak v běžných typech čistíren odpadních vod. Sorpce na aktivovaný kal je dán dvěma hlavními mechanismy a to adsorpcí a absorpcí. Ve Švýcarsku byl vydán zákaz na používání čistírenských kalů jako hnojiva v zemědělství, neboť byly obavy, že by se mohly dostat sorbované látky do potravního řetězce. Laboratorní studie, které byly provedeny za účelem zjištění charakterizace sorpčního chování u diklofenaku, ibuprofenu a karbamazepinu v písčných sedimentech ukázaly, že je sorpční koeficient výře uvedených farmak nízký. [41, 64] Průběh adsorpce a absorpce je popsán v následujících odstavcích.

Adsorpce je další metoda, jak lze eliminovat farmaka ze životního prostředí. Farmaka se zachycují na povrchu organických částic, které se nachází v půdě, nebo organickém podílu ve vodních sedimentech a na povrchu aktivovaného kalu v čistírnách odpadních vod. Při adsorpci probíhá elektrostatická interakce a to mezi pozitivně nabitými

centry farmak a negativně nabitým povrchem biomasy spolu za účasti hydrofobní interakce. Některá kyselá léčiva, jako například diklofenak, acylpyrin či ibuprofen, se vyskytují při hodnotě $\text{pH} = 7$ ve formě aniontů, což má za následek nízkou adsorpci a vysokou rozpustnost ve vodě. [4, 70]

Při **absorpci** přestupují alifatické a aromatické skupiny farmak přes lipofilní biomembrány mikroorganismů. Opět se jedná o hydrofobní interakci. Je-li $\log K_{\text{OW}} < 1$, pak se jedná o polární látky. Absorpce je malá a malý je i biokoncentrační faktor BCF - poměr koncentrace dané chemické látky v biotě vůči koncentraci vnějšího prostředí). Naopak je-li $K_{\text{OW}} > 3$, jedná se o nepolární látky, absorpce je pak vysoká a biokoncentrační faktor BCF je vysoký. [41, 70, 74]

5.4 Biodegradace

Při čištění odpadní vody se u farmak, vyskytujících se převážně v rozpuštěné fázi, považuje **biodegradace** za nejdůležitější eliminační proces. Proces biodegradace v sobě zahrnuje buď úplné rozložení farmak, nebo jejich dílčí transformaci na degradační produkty. Transformace na degradační produkty je způsobená mikrobiální aktivitou aktivovaného kalu. V čistírnách odpadní vody dochází k degradaci farmak částečně, neboť jejich koncentrace jsou v přítoku odpadních vod nízké. Parametry ovlivňující činnosti eliminace farmak nejsou však zcela známy. Lze ale jmenovat několik parametrů, které jsou důležité, jako je například stáří kalů v aktivaci, hodnota pH , sorpční dostupnost farmak v původní matici a oxidačně-redukční podmínky v prostředí. [41, 64]

Během biologické degradace v čistírnách odpadních vod mohou farmaceuticky znečištěné vody podstoupit několika procesy. A to mineralizací, transformací na další hydrofobní sloučeniny, které dělí pevnou část aktivovaného kalu a transformací na další hydrofobní sloučeniny. Ty mohou zůstat v kapalně fázi a nakonec být vypouštěny do povrchové vody.

Navzdory širokému sdružení mikroorganismů přítomných v aktivovaném kalu je nepravděpodobné, že farmaka, přítomná jako mikrokontaminanty v odpadní vodě, lze účinně odstranit samotným biologickým rozkladem. Za prvé, relativně nízká koncentrace farmak ve srovnání s jinými znečišťujícími látkami v odpadních vodách může být nedostatečná k vyvolání enzymů, které jsou schopné farmaka degradovat. Za druhé, mnoho

z těchto sloučenin jsou biologicky aktivní, což může inhibovat růst nebo metabolismus mikroorganismů. Pravděpodobné je, že farmaka budou příznivými energetickými zdroji uhlíku pro mikroorganismy. Za třetí, stupeň biodegradace závisí pouze na povaze každé sloučeniny a na provozních podmínkách, používaných v čistírnách odpadních vod.

Joss poskytl komplexní a intenzivní studii, zkoumající biodegradaci farmak, hormonů a PPCP při čištění komunálních odpadních vod. Zkušební skupiny zahrnovaly antibiotika, antidepresiva, antiepileptika, antiflogistika, kontrastní látky, estrogeny, lipidové regulátory, nootropika a vůně. Mezi nimi byly z třiceti pěti zkoumaných sloučenin pouze čtyři – ibuprofen, paracetamol, 17 β -estradiol a estron degradovány více, než z 90 %, zatímco sedmnáct sloučenin (včetně makrolidů a sulfonamidů) bylo při biologickém čištění odpadních vod eliminováno méně, než z 50 %. Biodegradace sulfonamidů a trimetoprimu byla hodnocena v dávkových reaktorech a bylo zjištěno, že nejsou snadno biodegradovány a mají potenciál setrřávat ve vodním prostředí.

Mnoho biodegradačních studií uvádí jen zmizení mateřských sloučenin farmak. Neobjasňují však informace o metabolitech či transformačních produktech, které mohou být ve vodním prostředí trvalé a mohou mít podobné ekotoxikologické účinky jako mateřské sloučeniny. Nedávné studie, které se pokusily identifikovat vedlejší produkty biodegradace v odpadní vodě, ukázaly, že metabolity mnoha farmak se příliš neliší od svých mateřských sloučenin.

Ingerslev a Halling-Sørensen ve své studii zjistili biodegradaci několika sulfonamidových antibiotik v aktivovaném kalu na základě jejich odstranění v průběhu času. Množství a údaje o totožnosti transformačních produktů však zjištěny nebyly. Zda metabolity vykazují stále antibakteriální aktivitu mateřské sloučeniny nebo ne, se ještě musí zjistit.

Nedostatek citlivých analytických přístrojů, které by byly schopny detekovat nízké koncentrace neznámých látek v komplexních matricích, má za následek omezené identifikace farmaceutických metabolitů vytvořených v průběhu biodegradace v čistírnách odpadních vod. Posouzení rizik pouze na základě přítomnosti mateřských látek v odpadních vodách by mohlo vést k podcenění jejich rizik pro vodní prostředí. [74]

5.5 Chemická oxidace

Chemická oxidace spočívá v tvorbě oxidantů v prostředí čištěné vody, které mohou následně reagovat s organickými látkami a to včetně farmak. V podstatě se jedná o proces převedení toxických organických i anorganických látek, jež jsou obsaženy v odpadní vodě, na netoxické produkty oxidací. [41]

Jako oxidanty se tvoří hydroxid (OH^-) a ozon (O_3). Hydroxylový radikál, což je jedno z nejsilnějších oxidovadel vůbec, vzniká buď při rozkladu peroxidu vodíku (H_2O_2) iniciovaném ultrafialovým zářením, nebo reakcí excitovaného atomárního kyslíku s H_2O v atmosféře či ve Fentonově činidle. Fentonovo činidlo je peroxid vodíku s železem v oxidačním stavu II jako katalyzátorem. [41, 70]

U oxidačních procesů vzniká nebezpečí transformace farmaceutických látek na produkty, jež mohou být mnohem toxičtější, než původní látky, například chlorované deriváty. Dále se mohou v distribučním systému zpět transformovat na původní látky

Avšak některé oxidační procesy, jako například dezinfekce, může farmaka odstranit pomocí ozonu, chloru nebo oxidem chloričitým.

Chlor, jako desinfekční činidlo, účinně eliminuje sloučeniny, jež obsahují primární či sekundární funkční aminové skupiny nebo fenolové skupiny; není však účinný pro eliminaci ibuprofenu a iopromidu. [75, 76]

Oxid chloričitý, který je silnějším oxidačním činidlem, než volný chlor, účinně eliminuje estron, 17α -ethynylestradiol, 17β -estradiol, diklofenak, sulfamethazin, erythromycin. Avšak neúčinný je pro kyselinu klofibrovou, gemfibrozil, ketoprofen, naproxen a iopromid.

Při zabezpečování pitné vody ultrafialovým zářením obvyklou dávkou, činící $5 - 30 \text{ mJ cm}^{-2}$, není eliminace farmaceutických látek účinná.

Ozonizace může být další cestou, jak z odpadní vody účinně eliminovat různé druhy farmak, a to i přes jejich velkou rozmanitost a selektivitu vůči některým funkčním skupinám, jako jsou alkylaminy, thioly a aktivovaný aromatický kruh.

Snyder a spol. provedl velmi rozsáhlou studii, která sledovala vliv ionizace na farmaka. Bylo zjištěno, že z třiceti šesti vybraných látek se dobře odbouralo dvacet dva. Andreozzi a spol. dokázali, že se díky procesu ozonizace může zcela odstranit paracetamol,

jež je přítomný v roztoku o koncentraci 5 mmol l^{-1} a to během dvaceti minut. Vzniká přitom oxid uhličitý a jednoduché dikarboxylové kyseliny. Ozonizace s sebou přináší i výhodné vedlejší účinky, jako dodatečnou desinfekci čištěné vody, která brání vypouštění patogenů do povrchové vody. Ozonizace může z 50 až 99 % odstranit z vody antibiotika.

Ozon, což je silné oxidační činidlo, účinně eliminuje spoustu farmaceutických látek jako diklofenak, naproxen, sulfamethoxazon, roxithromycin; steroidů - estron, 17α -ethynylestradiol a 17β -estradiol. Už při dávce 2 mg l^{-1} ozonu mohou být tyto látky oxidovány z více, než 90 %. Kontrastní látky, mezi které patří například již výše zmíněný iopromid, jsou při procesu ozonizace oxidovány pouze částečně. [70, 77]

5.6 Membránové procesy

Membránové procesy patří mezi progresivní technologie v oblastech čištění odpadní vody. Fungují na principu fyzikální separace a dochází u nich k eliminaci velmi širokého spektra farmak.

Jsou velmi vhodné pro zachycení estrogenů – především díky jejich silné sorpci na membránový materiál. Membránové procesy se velmi dobře uplatňují v procesech separace xenobiotik, mající nízkou koncentraci.

Problematické je však použití těchto technologií u látek, mající nízkou molekulovou hmotnost (například paracetamol). Aby bylo odstranění farmak co nejefektivnější, používají se **nanofiltrace** a reverzní osmóza. Bohužel se tyto metody používají zatím jen pro úpravu pitné vody, avšak mohou být použity i pro čištění odpadní vody. V budoucnu by se nanofiltrace mohly používat při oddělování farmak a jejich metabolitů z moči nemocných pacientů. [41]

5.7 Aktivní kal a aktivní uhlí

Aktivní kal se používá k ošetření jak komunální, tak průmyslové odpadní vody, předtím, než se voda vrací do životního prostředí. V procesu aktivního kalu mikroorganismy odstraňují rozpuštěné organické složky z odpadní vody. Na přítoku odpadní vody je prováděn screening pro odstranění velkých nečistot (hadry, sklo, kameny), než se vpustí do primární nádrže pro odstraňování usazovatelných částic. Rozpuštěné organické látky a živiny jsou odstraněny flokulací biomasou. V této části se aktivně

rostoucí mikroorganismy podílí na chemických reakcích, ovlivňujících odstranění a možné transformace farmak a produktů osobní péče a hygieny (PPCP). Odpadní voda dále vede k sekundární nádrži, která je určena pro recyklaci biomasy a pevných látek pro separaci za vzniku sekundární vyčištění odpadní vody. V mnoha čistírnách odpadních vod se druhý stupeň čištění dále zpracovává s granulovanou filtrací pro odstranění neusazovatelných materiálu nebo desinfekci pro zničení patogenů. [41, 70, 74]

Aktivní uhlí je v dnešní době používáno v konzistenci jako granule nebo prášek. Používá se pro odstraňování organických polutantů, které mají nepolární charakter. Nese s sebou velkou výhodu, neboť při používání nevznikají žádné meziprodukty či metabolity. S aktivním uhlím je snadná manipulace i eliminace a to procesem spalování. Spalováním dochází k odstranění všech nežádoucích látek, včetně farmak, která jsou na aktivním uhlí adsorbována. Jednou z nejlépe sorbujících sloučenin je karbamazepin. Jmenovaná sloučenina je ostatními způsoby těžce odbouratelná, proto staví aktivní uhlí do popředí v perspektivních metodách úpravy odpadních vod. Adsorpce na aktivní uhlí účinně eliminuje velké množství organických polutantů, s výjimkou některých polárních látek, mezi které patří jedovaté kontrastní látky, či některá antibiotika, například sulfamethoxazol. [41, 70, 74, 79]

6 ZÁVĚR

Farmaka v životním prostředí představují hrozbu nejen pro akvatické organismy, ale i pro vnější okolí. Lidé si bohužel neuvědomují, co způsobují, chovají-li se nezodpovědně v oblasti eliminace farmak po jejich použití.

Farmaka končí kvůli mnoha způsobům v odpadní vodě, která následně putuje do čistírny odpadní vody a zde by se měla eliminovat. Avšak stávající ČOV nejsou vybaveny technologiemi, které by zabránily i přes procesy úpravy a čištění odpadní vody následnému zaplavení do vodního prostředí.

Osobně si myslím, že by problematika farmak v životním prostředí mohla být méně závažná. Lidem by prospěla osvěta. Každý navštěvuje nemocnice nebo nemocniční zařízení, ve kterých se pracuje s farmaky. Kdyby byli pracovníci, kteří mají povolení pracovat či nakládat s farmaky, proškoleni, aby předávali informace veřejnosti, myslím si, že by přítomnost farmak v životním prostředí mohla klesat. Neboť by se lidé naučili, jak správně farmaka eliminovat či nakládat s nimi. Myslím si, že nápis na obalech, aby byla nepoužitá farmaka vrácena zpět do lékárny, nestačí k tomu, aby se něco dělalo proti nárůstu farmak v životním prostředí

Dále by mohla této problematice pomoci alternativní medicína, která nepoužívá chemická farmaka. Také náhrada přírodních léčiv za chemická by mohla být cestou, vedoucí ke snížení farmaceutického znečištění.

Jsem ráda, že jsem se v bakalářské práci mohla podívat do větší hloubky této problematiky a věřím, že se přítomnost farmak začne řešit ve větším měřítku. Neboť zatím jsou sice ovlivňovány jen akvatické organismy a lidský organismus je relativně neovlivněn, ale kolik času zbývá, než se nás budou farmaka v životním prostředí dotýkat přímo?

V následné diplomové práci bych se chtěla zaměřit na výzkum farmak v povrchové vodě na přítocích a odtocích z městské aglomerace v porovnání s příměstskou krajinou. Chtěla bych sledovat látky, které se do podvědomí lidí dostaly až v poslední době, a to zejména na hormonální antikoncepci a diklofenak.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] KÜMMERER, Klaus. *Annual Review of Environment and Resources: Pharmaceuticals in the Environment* [online]. 2010. vyd. [cit. 2015-02-13]. Volume 35. Dostupné z: <http://www.webpages.uidaho.edu/fish511/Readings/Readings%202010/Pharmaceuticals.pdf>
- [2] KNOB, Radim, Volodymyr PAUK a MAIER. *Vybrané aspekty užití nevodných rozpouštědel v analytické chemii*. 2004/2012. 26 s. Dostupné z: http://ach.upol.cz/user-files/files/nevodna_rozpoustedla2.pdf
- [3] Jsou ibuprofen, hormonální antikoncepce nebo antidepressiva nebezpečná pro vodní prostředí?: Kategorie: Voda. In: *Veronica: Ekologický institut* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.veronica.cz/?id=12&i=408>
- [4] DAUGHTON, Christian G.; TERNES, Thomas A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental health perspectives*, 1999, 107. Suppl 6: 907.
- [5] BŘEZOVÁ, Kateřina. Léky zaplavené do životního prostředí ohrožují populace zvířat. *Blog.idnes.cz* [online]. 2014 [cit. 2015-03-12]. Dostupné z: <http://brezova.blog.idnes.cz/c/431075/Leky-zaplavene-do-zivotniho-prostredi-ohrozuj-populace-zvirat.html>
- [6] VAŇKOVÁ, Dana. *Chemie léčiv*. Ostrava, 2009, 119 s.
- [7] HAMPL, František a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2002, 413 s. ISBN 80-7080-495-5.
- [8] ALBERT, A. Chemical aspects of selective toxicity. *Nature*, 1958, vol. 182, s. 421- 423
- [9] Léky nepůsobí jen na pacienty. In: *Zdravotnictví a medicína*. 2008. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/leky-nepusobi-jen-na-pacienty-347445>
- [10] FUKSA, Josef K. Farmaka ve vodách: znečištění, na které nejsme připraveni. *Vodní hospodářství*. 2012, roč. 62, č. 6, s. 10-12. Dostupné z: <http://www.vodnihospodarstvi.cz/ArchivPDF/vh2012/vh06-2012.pdf>
- [11] Kummerer K, Henninger A. 2003. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 9:1203–14
- [12] DAUGHTON, Christian G. a Bryan W. BROOKS. *Active Pharmaceutical Ingredients and Aquatic Organisms*. 2010. vyd.
- [13] *Active Pharmaceutical Ingredients - API* [online]. [cit. 11.3.2015]. Dostupné z: http://www.pharma-ingredients.com/active_pharmaceutical_ingredients/
- [14] *Active Pharmaceutical Ingredients - Good Manufacturing Practices - Questions and Answers*. In: *Health Canada: Drugs and Health Products* [online]. [cit. 2015-03-08]. Dostupné z: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/drugs-droguess/actingre-question-eng.php>
- [15] Analgetikum. *Vitalion: Lepší informace, lepší zdraví*. [online]. Dostupné z: <http://leky.vitalion.cz/analgetikum/>

- [16] Analgesics. In: *Drugs.com: Know more. Be sure.* [online]. [cit. 2015-02-12]. Dostupné z: <http://www.drugs.com/drug-class/analgesics.html>
- [17] HRUBÝ, Jan a Petr FRANĚK. Léčiva. In: [online]. Dostupné z: <http://lyceumsokolska.wz.cz/files/leciva.pdf>
- [18] ZLÁMALOVÁ, A. *Speciální farmakoterapie klinická propedeutika: ANESTETIKA*. 2012/2013. ŠKOLNÍ PRÁCE. Střední zdravotnická škola Kroměříž. Vedoucí práce M. Karafiátová.
- [19] PICHLER, Jiří. *Chemie ve společnosti: Léčiva* [pdf]. 2009. vyd.
- [20] S anestézií do říše snů... In: *Česká chemie.cz* [online]. [cit. 2015-03-11]. Dostupné z: http://www.ceskachemie.cz/svet-chemie/popularni-chemie/zajimavosti-ze-sveta-chemie/s-anestezii-do-rise-snu#.VS6G5_msVNN
- [21] RŮŽIČKOVÁ JAREŠOVÁ, Lucie. Lokální anestezie, její typy, užívaná anestetika. *Dermatologie pro praxi*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 100-101.
- [22] KUTINOVÁ CANOVÁ, Nikolína. Sedativa a hypnotika. In: *Univerzita Karlova v Praze: 1. Lékařská fakulta* [online]. 1. 9. 2006
- [23] ŠTAUD, František. Farmakodynamika. In: *Univerzita Karlova v Praze: Katedra farmakologie a toxikologie* [online]. Dostupné z: <http://www.faf.cuni.cz/~staud/lectures%5Cobecn%C07-dynamika.pdf>
- [24] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2., zcela přeprac. a doplň. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-802-4713-564.
- [25] NOVÁK, Tomáš. Léčba deprese - antidepressiva. *Stopstigma: Stránka zaměřené proti předsudkům a diskriminaci z důvodu psychiatrického onemocnění* [online]. Dostupné z: <http://www.stopstigma.cz/lecba-deprese-antidepressiva.html>
- [26] Antidepressiva - nežádoucí účinky. In: *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=antidepressiva-nezadouci-ucinky>
- [27] SPÍŽEK, Jaroslav. Rezistence na antibiotika: Je třeba hledat nové látky a nové postupy. *Vesmír*. 1999, roč. 78, s. 27-30.
- [28] Co jsou antibiotika. In: *ANTIBIOTIKA: ANO ČI NE* [online]. [cit. 2015-03-22]. Dostupné z: <http://www.testcrp.cz/antibiotika/co-jsou-antibiotika/>
- [29] ELHOTTOVÁ, Alžběta. *Vstup antibiotik do prostředí a šíření antibiotické rezistence mezi půdními bakteriemi* [online]. České Budějovice, 2004. Dostupné z: <https://socv2.nidm.cz/archiv31/getwork/hash/695eb79c-6b83-102c-aea7-001e6886262a>. Středoškolská odborná činnost. Gymnázium Jana Valeriána Jirsíka. Vedoucí práce Ing. Václav Křišťůfek, CSc.
- [30] Roman Hirsch, Thomas Terens, Klaus Haberer, Karl-Ludwig Kratz. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment; The Science of Total Environment 225 (1999) 109-118
- [31] ŠERÝ, Filip. *Endokrinní disruptory* [online]. Brno, 2011. Dostupné z: http://is.muni.cz/th/310103/lf_b/Endokrinní_disruptory.pdf. Bakalářská práce. Masarykova univerzita v Brně. Vedoucí práce prof. MUDr. Drahořlava Hrubá, CSc.
- [32] HRUBÁ, Drahořlava. Endokrinní disruptory: Endocrine disruptors. *Hygiena* [online]. roč. 54, č. 1. Dostupné z: <http://apps.szu.cz/svi/hygiena/archiv/full09/h2009-1-06-full.pdf>

- [33] STRUNECKÁ, Anna a Jiř Patočka. *Doba jedová 2*. Vyd. 1. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2012, 367 s. ISBN 978-80-7387-555-8.
- [34] DDT. In: *IRZ: Integrovaný registr znečištění* [online]. Dostupné z: <http://www.irz.cz/repository/latky/ddt.pdf>
- [35] Differences between in vitro, in vivo, and in silico studies. In: *The Marshall Protocol Knowledge Base: Autoimmunity Research Foundation* [online]. [cit. 2015-03-12]. Dostupné z: http://mpkb.org/home/patients/assessing_literature/in_vitro_studies
- [36] MAREŠOVÁ, Věra. *Ekotoxikologie. Kovy. Průmyslové látky*. Dostupné z: http://soudni.lf1.cuni.cz/file/5684/04_NT_Ekotoxikologie.pdf
- [37] JÁNIŠOVÁ, Martina. *Hormonální látky ve vodách: Metodický materiál pro učitele* [online]. 1. vyd. Brno: Lipka - školské zařízení pro environmentální vzdělávání, 2013, 23 s. Metodický materiál pro učitele. ISBN 978-808-7604-595.
- [38] Lidmi užívané léky ovlivňují chování ryb – jsou odvážnější a straní se ostatních. *ekolist.cz: zprávy o přírodě, životním prostředí a ekologii* [online]. 17. 2. 2013 Dostupné z: <http://ekolist.cz/cz/zpravodajstvi/zpravy/lidmi-uzivane-leky-ovlivnuji-chovani-ryb-jsou-odvaznejsi-a-strani-se-ostatnich>
- [39] BBC: Veterinární léčiva zabíjí indické supy. *Ekolist.cz: zprávy o přírodě, životním prostředí a ekologii* [online]. 2004 Dostupné z: <http://ekolist.cz/cz/zpravodajstvi/zpravy/bbc-veterinari-leciva-zabiji-indicke-supy>
- [40] SCHUMAN, Els. *Fate of human pharmaceuticals in biological treatment systems treating concentrated wastewater under various environmental conditions*. 2008. vyd.
- [41] KOTYZA, Jan, Petr SOUDEK, Zdeněk KAFKA a Tomáš VANĚK. Chemické listy: Léčiva - "nový" environmentální polutant [online]. Praha: Česká společnost chemická, 2009, roč. 103, č. 7. *cit. 2014-03-04]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: http://www.chemickelisty.cz/docs/full/2009_07_540-547.pdf
- [42] STRUNECKÁ, Anna a Jiř Patočka. *Doba jedová 2*. Vyd. 1. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2012, 367 s. ISBN 978-80-7387-555-8.
- [43] BÜCHLER, Tomáš a Jitka HORNOVÁ. Testikulární nádory – nejčastější malignita mladých mužů. *Lékařské listy* [online]. roč. 2012, č. 07. [cit. 12. 3. 2015] Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/testikularni-nadory-nejcastejsi-malignita-mladych-muzu-467021>
- [44] ROKYTA, Richard. Estrogeny, paměť, bolest a ochrana neuronů. *Vesmír* 79. roč. 2000, č. 12.
- [45] Ying, Guang-Guo, Rai S. Kookana, and Ying-Jun Ru. "Occurrence and fate of hormone steroids in the environment." *Environment international* 28.6 (2002): 545-551.
- [46] Liu, Ze-hua, et al. "Occurrence, fate and removal of synthetic oral contraceptives (SOCs) in the natural environment: A review." *Science of the Total Environment* 409.24 (2011): 5149-5161.
- [47] PETR, Jaroslav. Jak antikoncepce znečišťuje životní prostředí. In: *Plus: Leonardo - věda a technika* [online]. 17. 10. 2010 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: http://www.rozhlas.cz/leonardo/clovek/_zprava/825704

- [48] URBANCIKOVA, Miroslava a Eva ROLLEROVA. Xenohormony v zivotnom prostredí. *Životne prostredie*. roč. 1999, č. 3.
- [49] Hagedorn, H. H., and J. G. Kunkel. "Vitellogenin and vitellin in insects." *Annual review of entomology* 24.1 (1979): 475-505.
- [50] KUJALOVÁ, HANA; SÝKORA, VLADIMÍR. LÁTKY S ESTROGENNÍM ÚČINKEM VE VODÁCH. " *Chem. Listy* 101 (2007): 706-712
- [51] SELLMAN, Sherrill. *Doba jedová 4*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2014, 340 s. ISBN 978-80-7387-745-3.
- [52] ROKYTA, Richard. Estrogeny, paměť, bolest a ochrana neuronů. *Vesmír* 79. roč. 2000, č. 12.
- [53] JONES-LEEP, Tammy. *Occurence, effects and methods for antibiotics and illicit drugs in the environment*. Las Vegas, USA.
- [54] PAZDERA, Josef. Antibiotika v odpadních vodách. *OSEL: Objective Source E-Learning* [online]. [cit. 23. 2. 2015]. Dostupné z: <http://osel.cz/index.php?obsah=6&clanek=1183>
- [55] KÜMMERER, Klaus. Antibiotics in the aquatic environment. *Chemosphere*. roč. 75, č. 2009.
- [56] Environmental concentrations of antibiotics are potentially damaging to aquatic life. In: *Science for Environment Policy* [online]. [cit. 2015-03-29]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/environment/integration/research/newsalert/pdf/333na6_en.pdf
- [57] FLODR, Jiří. *Enantioselektivní degradace chirálních polutantů* [online]. 2009 [cit. 2015-03-27]. 34 l. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/211656/prif_b/bakalarska_prace.pdf. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Jana Klánová.
- [58] Pal, R., Megharaj, M., Kirkbride, K. P., & Naidu, R. (2013). Illicit drugs and the environment—a review. *Science of the Total Environment*, 463, 1079-1092.
- [59] *Všeobecná encyklopedie v osmi svazcích 3 g/j*. 1. vyd. Praha: DIDEROT, 1999. ISBN 8090255558.
- [60] DAUGHTON, Christian G.; TERNES, Thomas A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental health perspectives*, 1999, 107.Suppl 6: 907.
- [61] Karbamazepin. *Medila: Laboratoře* [online]. [cit. 2015-02-23]. Dostupné z: <http://www.medila.cz/website/others/karbamazepin/>
- [62] BEZALIP, L. Bezafibrát. In: *Velký lékařský slovník* [online]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/bezafibrat>
- [63] Ternes TA, Bonerz M, Herrmann N, Teiser B, Andersen HR. Irrigation of treated wastewater in Braunscheug, Germany: an option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere* 2007;66:894–904.
- [64] ŠÍDLOVÁ, P., PODLIPNÁ, R., & VANĚK, T. (2011). Cytostatická léčiva v životním prostředí. *Chem. Listy*, 105, 8-14.
- [65] *Solubilizace: Solubilization*. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/solubilizace.html

- [66] FRANC, ALEŠ, et al. LIPOFILNÍ FORMULACE PRO ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK. *Chem. Listy*, 2012, 106: 3-9.
- [67] *Extrakce tuhó fází: (Solid phase extraction, SPE)*. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/~pcoufal/extrakce.pdf>
- [68] STARA, Jiří. Co ukázalo sledování výskytu farmak na ČOV České Budějovice. *Envi Web* [online]. [cit. 2015-03-03]. Dostupné z: <http://www.enviweb.cz/clanek/archiv/94296/co-ukazalo-sledovani-vyskytu-farmak-na-cov-ceske-budejovice>
- [69] VÁŇA, Miroslav, Filip WANNER, Lenka MATOUŠKOVÁ a Josef K. FUKSA. Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV. *VTEI: Vodohospodářské technicko-ekonomické informace* [online]. 2010, roč. 52 [cit. 2015-02-11].
- [70] MATOUŠOVÁ, L., M. VÁŇA, J. HUBÁČKOVÁ a J. FUKSA. *Účinnost procesů úpravy vody na odstraňování farmak*. Dostupné z: http://archiv.ekomonitor.cz/sites/default/files/file/seminare/2011-02-02/prezentace/35_Vana.pdf
- [71] *Terapie: Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika*. Dostupné z: <http://ose.zshk.cz/vyuka/terapie.aspx?tid=19>
- [72] BALÍK, Jiří. Význam rhizosféry v životním prostředí. In: *Vědecký výbor fytozsanitární a životního prostředí* [online]. [cit. 2015-03-11]. Dostupné z: <http://www.phytozsanitary.org/projekty/2009/projekt4.pdf>
- [73] SOUDEK, PETR, et al. FYTOREMEDIACE A MOŽNOSTI ZVÝŠENÍ JEJICH ÚČINNOSTI. *Chem. Listy*, 2008, 102: 346-352.
- [74] AGA, Diana S. *Fate of pharmaceuticals in the environment and in water treatment systems*. Boca Raton: CRC Press, c2008, 351 - 352. ISBN 1420052322.
- [75] Princip chemické oxidace. In: *Dekonta: služby a produkty pro lepší životní prostředí* [online]. [cit. 2015-03-27]. Dostupné z: <http://www.dekonta.cz/sluzby-a-produkty/odstraneni-odpadu/uprava-odpadu/princip-chemicke-oxidace.html>
- [76] Metodická příručka MŽP pro použití oxidačních technologií in situ. *Envi Web* [online]. 2006 [cit. 2015-03-13]. Dostupné z: <http://www.enviweb.cz/clanek/paragraf/60797/metodicka-prirucka-mzp-pro-pouziti-oxidacnich-technologii-in-situ>
- [77] SHEA, Damian. *Antibiotics in the Environment: Sources, Fate, Exposure, and Risk*. 2012. Dostupné z: http://www.ncagr.gov/oep/oneMedicine/noms/2012/3_Damian_Shea_Environment.pdf
- [78] Parolini, M., A. Binelli, D. Cogni, A. Provini. (2010). "Multi-biomarker approach for the evaluation of the cyto-genotoxicity of paracetamol on the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*).*" Chemosphere* 79(5): 489-498.)
- [79] MARTINKOVÁ, P., R. JOBÁNEK a D. POSPÍCHALOVÁ. Stanovení vybraných léčiv v čistířenském kalu. In: *Ekomonitor* [online]. [cit. 2015-02-22]. Dostupné z: http://archiv.ekomonitor.cz/sites/default/files/filepath/prezentace/27_pospichalova.pdf

[80] „Zelená“ rozpouštědla. *Česká chemie* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: <http://www.ceskachemie.cz/svet-chemie/popularni-chemie/zajimavosti-ze-sveta-chemie/%E2%80%9Ezelen%C3%A1-rozpoustedla#.VRQ--fmG9NN>

SEZNAM ZDROJŮ OBRÁZKŮ

Obrázek 1 http://www.fiers.be/cms_files/N-229245-Img1.jpg

Obrázek 2 <http://cornellbiochem.wikispaces.com/file/view/chloform.jpg/31513091/chloform.jpg>

Obrázek 3 http://leccos.com/pics/pic/peniciliny_obecny_vzorec.jpg

Obrázek 4

<http://www.ebi.ac.uk/chebi/displayImage.do;jsessionid=22CF5488CF31A3305B4EBFB007619109?defaultImage=true&imageIndex=0&chebiId=78156&dimensions=400>

Obrázek 5 <http://f.ptcdn.info/697/024/000/1413816069-DDTstruttuo.png>

Obrázek 6 <http://web.natur.cuni.cz/~kudch/main/halogeny/HALOGENY/HALOGENY/IMG/PCB.png>

Obrázek 7 <http://www.mpbio.com/images/product-images/molecular-structure/02101660.png>

Obrázek 8 <http://isomerdesign.com/Cdsa/B/dl274.png>

Obrázek 10

<http://www.ebi.ac.uk/chebi/displayImage.do;jsessionid=22CF5488CF31A3305B4EBFB007619109?defaultImage=true&imageIndex=0&chebiId=78156&dimensions=400>

Obrázek 11 <http://www.chemorganiczna.com/obrazki/teksty/artykuly/steroidy/estradiol.png>

Obrázek 12 http://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/0408/2054.jpeg

Obrázek 13 <http://www.about-drugs.estranky.cz/img/picture/14/pills.jpg>

Obrázek 14 <https://www.drugs-forum.com/photopost/data/500/mdmaalone.png>

Obrázek 15 http://www.dafnier.dk/VirtuelleDafnie/vd01_sammensatoeje.jpg

Obrázek 16

http://dnr.wi.gov/topic/EndangeredResources/images/BiodiversityMain/Eastern_elliptio_Elliptio_complanta_Kurt_Stepnitz_MI.jpg

Obrázek 17 <http://hydro.chmi.cz/pasporty/showstructform.php?seq=4720866>

Obrázek 18 http://lh6.googleusercontent.com/-M3yyQ6fMXNI/ToQy4_e-6QI/AAAAAAAAATI/aQsvhoL0NIA/diclofenac-structure.png

Obrázek 19

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/54/Carbamazepine_Structural_Formulae.png/250px-Carbamazepine_Structural_Formulae.png

Obrázek 20 <http://www.biolib.cz/IMG/GAL/161844.jpg>

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schéma 1-butyl-3-methylimidazolinu hexafluorofosfátu (zdroj: http://www.fiers.be)	3
Obrázek 2 Strukturní vzorec chloroformu (zdroj: http://cornellbiochem.wikispaces.com)	10
Obrázek 3 Strukturní vzorec penicilinů (zdroj: http://leccos.com/)	12
Obrázek 4 Strukturní vzorec mucidinu (zdroj: http://www.ebi.ac.uk/)	13
Obrázek 5 Strukturní vzorec DDT (zdroj: http://f.ptcdn.info/)	15
Obrázek 6 Obecný strukturní vzorec PCB (zdroj: http://web.natur.cuni.cz/)	15
Obrázek 7 Strukturní vzorec 17 α -ethinylestradiolu (zdroj: http://www.mpbio.com/)	19
Obrázek 8 Strukturní schéma oxazepamu (zdroj: http://isomerdesign.com/)	20
Obrázek 9 Okoun řiční (<i>Perca fluviatilis</i>), zdroj: M. Kessler, 2005	21
Obrázek 10 Strukturní vzorec diklofenaku (zdroj: http://www.ebi.ac.uk/)	22
Obrázek 11 Srovnání strukturních vzorců syntetických hormonů (zdroj: http://www.chemorganiczna.com/)	25
Obrázek 12 Stolístek sibiřský (<i>Myriophyllum sibiricum</i>) (zdroj: http://calphotos.berkeley.edu)	29
Obrázek 13 Ilegální farmakum extáze (MDMA), (zdroj: http://www.about-drugs.estranky.cz/)	30
Obrázek 14 Strukturní vzorec MDMA (zdroj: https://www.drugs-forum.com/)	30
Obrázek 15 Hronatky (Dafnie) (zdroj: http://www.dafnier.dk/)	32
Obrázek 16 <i>Eliptillo complanata</i> (zdroj: http://dnr.wi.gov/)	32
Obrázek 17 Strukturní vzorec kyseliny klofibrová (zdroj: http://hydro.chmi.cz/)	34
Obrázek 18 Strukturní vzorec diklofenaku (zdroj: http://lh6.googleusercontent.com/)	34
Obrázek 19 Strukturní vzorec karbamazepinu (zdroj: http://upload.wikimedia.org/)	35
Obrázek 20 Azola americká (<i>Azolla filiculoides</i>) (zdroj: http://www.biolib.cz/)	40